

Aus dem Zentrum für Endokrinologie, Diabetologie & Osteologie
Leitung: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Herbert Kann M.A.

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

Definition der kritischen Größe eines klinisch symptomatischen Insulinoms
- eine retrospektive Studie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Franziska Elisabeth Göbel

aus Trier

Marburg 2021

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
29.10.2021

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Univ.-Prof. Dr. med. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Herbert Kann M.A.

1. Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Langer

Für Papa, Mama und Biene.

Inhaltsverzeichnis

<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>1</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	<i>3</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i>	<i>4</i>
1 Einleitung	6
1.1 Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas	6
1.1.1 Definition und Epidemiologie	6
1.1.2 Terminologie und Klassifikation	7
1.2 Insulinome	11
1.2.1 Allgemeines	11
1.2.2 Klinische Symptomatik	12
1.2.3 Diagnostik	13
1.2.4 Therapie	19
1.2.5 Prognose	20
1.3 Proinsulinome	21
1.4 Insulinomatose	21
1.5 Fragestellung	22
2 Methodik	23
2.1 Patientenkollektiv	23
2.2 Datenerfassung	24
2.3 Statistische Auswertung	28
2.4 Literaturrecherche	28
2.5 Ethik	29
3 Ergebnisse	30
3.1 Insulinome	30
3.1.1 Geschlecht	30
3.1.2 Alter	30
3.1.3 Dignität	31
3.1.4 MEN1 Assoziation	31
3.1.5 Lokalisation	31
3.1.6 Symptomatik	32
3.1.7 Größenangaben aus der Endosonographie	35

3.1.8	Echogenität.....	44
3.1.9	Größenangaben aus bildgebenden Verfahren	45
3.1.10	Ki-67-Proliferationsindex.....	45
3.1.11	Tiefster vordokumentierter Blutzucker	46
3.1.12	Vergleich der Laborwerte der symptomatischen Insulinome und Zufallsbefunde	47
3.1.13	Organhyperplasie der Nebennieren der symptomatischen Insulinome und Zufallsbefunde	50
3.1.14	Vergleich der Laborwerte der benignen und malignen Insulinome.....	51
3.1.15	Organhyperplasie der Nebennieren der benignen und malignen Insulinome	56
3.2	Neuroendokrine Tumoren mit diskreter Insulinexpression.....	57
3.2.1	Geschlecht und Alter.....	57
3.2.2	Dignität und MEN1 Assoziation.....	57
3.2.3	Lokalisation und Größenangaben aus der Endosonographie	57
3.2.4	Größenangaben aus bildgebenden Verfahren	58
3.2.5	Ki-67-Proliferationsindex	58
3.2.6	Laborwerte	58
3.3	Proinsulinomatose	59
3.3.1	Lokalisation.....	59
3.3.2	Größenangaben aus der Endosonographie.....	59
3.3.3	Ki-67-Proliferationsindex	60
3.3.4	Symptomatik	60
3.3.5	Laborwerte	60
3.3.6	Organhyperplasie der Nebennieren.....	61
4	<i>Diskussion.....</i>	62
4.1	Diskussion der Insulinome.....	62
4.1.1	Diskussion der demographischen Daten	62
4.1.2	Diskussion der Symptomatik	63
4.1.3	Diskussion der Größenangaben	63
4.1.4	Diskussion der Laborbefunde der symptomatischen Insulinome in Abhängigkeit ihrer Größe.....	66
4.1.5	Diskussion der Laborbefunde der symptomatischen Insulinome und Zufallsbefunde	67
4.1.6	Diskussion der Laborbefunde der benignen und malignen Insulinome.....	69
4.2	Diskussion der Proinsulinomatose	73
4.3	Methodenkritik	75
5	<i>Zusammenfassung</i>	76
6	<i>Abstract.....</i>	78
7	<i>Literaturverzeichnis</i>	79

8	<i>Anhang</i>	95
8.1	Verzeichnis der akademischen Lehrenden	95
8.2	Danksagung.....	96

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AJCC	American Joint Committee of Cancer
Ak	Antikörper
ASVS	Intraarterieller Kalziumstimulationstest mit Lebervenen- Blutentnahme
BZ	Blutzucker
CLIA	Chemiluminescence Immunoassay
CT	Computertomographie
d	Durchmesser
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
EUS	Endosonographie
GH	Growth Hormone
GRF	Growth Hormone Releasing Factor
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ICD-10-GM	International Classification of Diseases, 10th Revision, German Modification
ICMA	Immunochemiluminometric Assay
IGQ	Insulin-Glucose-Quotient
KI	Konfidenzintervall
MAFA	MAF bZIP Transcription Factor A
MEN1	Multiple endokrine Neoplasie Typ 1
MIB1	Molecular Immunology Borstel 1
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
MW	Mittelwert
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NET	Neuroendokriner Tumor
NIPH	Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia
NN	Nebenniere
pNEN	Pankreatische neuroendokrine Neoplasie

PP	Pankreatisches Polypeptid
R	Resektion, R ₀ = Entfernung des Tumors im Gesunden
RIA	Radioimmunoassay
TMN	Tumor-Node-Metastasis
UICC	Union for International Cancer Control
UKGM	Universitätsklinikum Gießen und Marburg
VHL	Von-Hippel-Lindau-Syndrom
VIP	Vasoaktives intestinales Polypeptid
V/Vol.	Volumen
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mittleres Lebensalter der Patientinnen und Patienten bei Diagnosestellung	30
Abbildung 2: Verteilung der Insulinome nach Geschlecht und Dignität	31
Abbildung 3: Lokalisation der Insulinome im Pankreas	32
Abbildung 4: Verteilung der symptomatischen Zeichen der Patientinnen und Patienten	33
Abbildung 5: Verteilung der Volumina der symptomatischen Insulinome	35
Abbildung 6: Verteilung der Volumina der symptomatischen Insulinome, abzüglich der zwei überdurchschnittlich großen Ausreißer.....	36
Abbildung 7: Vergleich der mittleren Größenangaben der symptomatischen Insulinome und Zufallsbefunde.....	37
Abbildung 8: Vergleich der mittleren Größenangaben der weiblichen und männlichen Insulinompatienten	38
Abbildung 9: Einfache lineare Regression des Volumens der symptomatischen Insulinome und der Insulinkonzentration bei Abbruch des Hungerversuchs	42
Abbildung 10: Vergleich der mittleren Größenangaben der benignen und malignen Insulinome.....	43
Abbildung 11: Verteilung der Echogenitätsmuster der benignen und malignen Insulinome.....	44
Abbildung 12: Vergleich des mittleren Ki-67-Proliferationsindex der benignen und malignen Insulinome	46
Abbildung 13: Lokalisation der Proinsulinome im Pankreas	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inzidenz der neuroendokrinen Tumoren und ihre Malignität (Öberg, 2010)...	7
Tabelle 2: WHO Klassifikationen der neuroendokrinen Neoplasien im Zeitablauf (abgewandelt nach Anlauf et al., 2011 und Choe et al., 2019)	9
Tabelle 3: TNM Klassifikationen ENETS 2007 (Anlauf et al., 2011).....	10
Tabelle 4: Biochemische Muster bei Hypoglykämien unterschiedlicher Ursache (Öberg, 2010)	14
Tabelle 5: Kriterien der Dignität in der Endosonographie neuroendokriner Pankreastumoren (Kann et al., 2001)	17
Tabelle 6: ICD-10-GM-2020 Codes des Orbis-Suchauftrags	23
Tabelle 7: Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	24
Tabelle 8: Symptomatik der Patientinnen und Patienten	26
Tabelle 9: Messmethodik der gegenregulatorischen Hormone am UKGM.....	27
Tabelle 10: Verteilung der autonomen Zeichen.....	33
Tabelle 11: Verteilung der neuroglykopenischen Zeichen	34
Tabelle 12: Verteilung der sonstigen Zeichen.....	34
Tabelle 13: Vergleich der mittleren Laborwerte der über- und unterdurchschnittlich großen symptomatischen Insulinome.....	39
Tabelle 14: Vergleich der mittleren Laborwerte der symptomatischen Insulinome mit über und unter dem Median liegenden Volumina.....	40
Tabelle 15: Vergleich der mittleren Laborwerte der symptomatischen Insulinome mit Volumina im oberen und unteren Quartil	41
Tabelle 16: Vergleich der mittleren Größenangaben der benignen und malignen Insulinome.....	43
Tabelle 17: Vergleich der mittleren Größenangaben der Insulinome aus den unterschiedlichen bildgebenden Verfahren.....	45
Tabelle 18: Gruppenverteilung der symptomatischen Insulinome, bezogen auf den tiefsten gemessenen Nüchternblutzucker	47
Tabelle 19: Gruppenverteilung der symptomatischen Insulinome, bezogen auf den Blutzucker bei Abbruch des Hungerversuchs	48
Tabelle 20: Mittlere Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone der symptomatischen Insulinome bei Abbruch des Hungerversuchs.....	49

Tabelle 21: Vergleich der mittleren Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone der Patientinnen und Patienten mit oder ohne Nebennieren-Hyperplasie bei Abbruch des Hungerversuchs.....	50
Tabelle 22: Vergleich der Gruppenverteilung der benignen und malignen Insulinome, bezogen auf den tiefsten gemessenen Nüchternblutzucker.....	51
Tabelle 23: Vergleich der mittleren Laborwerte der benignen und malignen Insulinome bei tiefstem gemessenen Nüchternblutzucker	52
Tabelle 24: Vergleich der Gruppenverteilung der benignen und malignen Insulinome, bezogen auf den Blutzucker bei Abbruch des Hungerversuchs.....	53
Tabelle 25: Vergleich der mittleren Laborwerte der benignen und malignen Insulinome bei Abbruch des Hungerversuchs.....	54
Tabelle 26: Vergleich der mittleren gegenregulatorischen Hormone der benignen und malignen Insulinome bei Abbruch des Hungerversuchs.....	56
Tabelle 27: Vergleich der mittleren Größenangaben der NETs mit diskreter Insulinexpression aus den unterschiedlichen bildgebenden Verfahren.....	58
Tabelle 28: Mittlere Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone der Proinsulinome bei Abbruch des Hungerversuchs	61

1 Einleitung

1.1 Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Neuroendokrine Tumoren (NETs) leiten sich von Zellen des disseminierten neuroendokrinen Systems ab (Klöppel et al., 2004). Sie stellen eine heterogene Gruppe von Neoplasien dar, die sich in Thymus, Lunge, Ovarien, Mamma, Prostata, Haut und dem gesamten Gastrointestinaltrakt bilden können (Öberg & Castellano, 2011; Anlauf et al., 2011; Begum et al., 2014). Dabei treten die meisten Neoplasien im Verdauungstrakt und Pankreas auf (Klöppel, 2007).

Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (pNENs) kennzeichnen sich häufig durch die Produktion von Chromogranin, pankreatischem Polypeptid, Synaptophysin, neuronenspezifischer Enolase und humanem Choriongonadotropin (Nobels et al., 1997; Eriksson et al., 2000; Öberg, 2010; Rinke et al., 2018). Trotz der Produktion multipler gastrointestinaler Hormone ist in der Regel nur ein Hormon für die klinische Symptomatik verantwortlich (Klöppel, 2007; Öberg, 2010).

Traditionell gelten pNENs als seltene Erkrankung, obwohl jüngste epidemiologische Daten gezeigt haben, dass die Inzidenz und Prävalenz in den letzten Jahren signifikant zugenommen hat, ohne dass sich das Überleben wesentlich verändert hat. Aktuell liegt die Inzidenzrate bei 4-5/1.000.000 pro Jahr, mit einer Prävalenz der funktionell aktiven pNENs von 10/1.000.000 (Modlin et al. 2008; Öberg, 2010). Dabei machen pNENs ca. 1-10% aller pankreatischen Tumoren aus (Falconi et al., 2006; Yao et al., 2007; Metz & Jensen, 2008). Der am häufigsten auftretende, funktionell aktive Pankreastumor ist das Insulinom, gefolgt vom Gastrinom (siehe Tabelle 1) (de Herder et al., 2006; Öberg, 2010; Jensen et al., 2012). Männer und Frauen sind gleichermaßen von den Tumoren betroffen und es zeigt sich ein überwiegendes Auftreten zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (Niederle et al., 2010).

Tabelle 1: Inzidenz der neuroendokrinen Tumoren und ihre Malignität (Öberg, 2010)

<u>Tumor</u>	<u>Inzidenz (pro 1.000.000)</u>	<u>Malignität</u>
Insulinom	1-3	< 10%
Gastrinom	0,5-3	60-90%
Nicht-funktionelle Tumoren/PPom	0,2-2	70%
VIPom	0,05-0,2	80%
Glucagonom	0,01-0,1	80%
Somatostatinom	Selten	50%
Karzinoid	Selten	94%
ACTHom	Selten	> 90%
GRFom	Selten	30%
Neurotensinom	Selten	> 80%

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas sind in der Regel solitäre, gut abgrenzbare, hochdifferenzierte Neoplasien. Ihre durchschnittliche Größe liegt zwischen 1,0 und 5,0 cm (Klöppel, 2011). Multiple Tumoren sind allgemein sehr selten, können aber gehäuft im Rahmen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1), dem von-Hippel-Lindau Syndrom (VHL), der Neurofibromatose oder der Tuberosklerose auftreten. Dabei zeigen alle vier Syndrome eine autosomal dominante Vererbung und die betroffenen Gene agieren als Tumorsuppressorgene (Rindi & Bordi, 2005; Jensen et al., 2008; Öberg, 2010).

1.1.2 Terminologie und Klassifikation

Die neuroendokrinen Tumoren des Pankreas werden allgemein in funktionelle und nicht-funktionelle Neoplasien eingeteilt. Die erste Gruppe kennzeichnet sich durch die Hormonausschüttung eines spezifischen Hormons, welches ein klinisches Syndrom verursacht. Dabei erfolgt die Namensgebung nach dem freigesetzten Hormon, z.B. Insulinom, Gastrinom, Glucagonom, VIPom. Nicht-funktionelle Tumoren sind klinisch nicht mit einem hormonellen Syndrom assoziiert und machen 60% der pNENs aus (Metz & Jensen, 2008; Klöppel, 2011; Ito et al., 2012; Zhang et al., 2013).

Im Jahr 1907 führte Siegfried Oberndorfer den Begriff „Karzinoid“ für Tumoren des Dünndarms ein, die sich durch ein karzinom-ähnliches Wachstum charakterisierten, aber im Verhalten weniger aggressiv als Karzinome waren (Plöckinger & Wiedenmann, 2004; Klöppel et al., 2007).

Da diese Tumoren aber nicht nur im Dünndarm beschrieben worden waren, führten Williams und Sandler 1963 eine Gliederung nach ihrem embryologischen Ursprung ein. Dabei wurde generell zwischen Vorderdarm („foregut“: Magen, Duodenum, oberes Jejunum und Pankreas), Mitteldarm („midgut“: unteres Jejunum, Ileum, Appendix und Zökum) und Hinterdarm („hindgut“: Kolon und Rektum) unterschieden (Williams & Sandler, 1963). Da die Einteilung zur Differenzierung der inhomogenen gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien zu unpräzise war, stellte sie sich nach einigen Jahren als ungeeignet heraus (Klöppel et al., 2004).

Die WHO-Klassifikation von 2000 führte den Begriff des neuroendokrinen Tumors (NET) und des neuroendokrinen Karzinoms (NEC) ein. Dabei wurde grundsätzlich zwischen drei Tumorformen unterschieden (Klöppel, 2003; Klöppel, 2011; Pasaoglu et al., 2015):

1. Hochdifferenzierter neuroendokriner Tumor mit benignem Verhalten oder unbekanntem Verhalten (synonym auch Karzinoid)
2. Hochdifferenziertes neuroendokrines Karzinom mit niedriggradiger Malignität (synonym auch malignes Karzinoid)
3. Niedrigdifferenziertes neuroendokrines Karzinom mit hochgradiger Malignität

Darüber hinaus erfolgte eine zusätzliche Einteilung der Tumoren aufgrund ihrer Lokalisation (Magen, Duodenum [+ proximales Jejunum], Ileum [+ distales Jejunum], Appendix, Kolon-Rektum und Pankreas) und ihrer endokrinen Funktion. Dabei wurde Bezug auf Tumorgroße, Invasion, proliferative Aktivität, genetische Zusammenhänge und Metastasierung genommen (Perren et al., 2009; Klöppel, 2011).

Die WHO-Klassifikation von 2010 unterschied sich von der vorherigen Version dahingehend, dass alle neuroendokrinen Tumoren des Pankreas nun als potenziell maligne eingestuft wurden. Unterteilt wurde dabei in zwei allgemeine Gruppen:

hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren und niedrigdifferenzierte neuroendokrine Karzinome. Dabei wurden die hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumoren aufgrund ihrer Proliferationsaktivität in G1 (Ki67/MIB1-Index $\leq 2\%$) und G2 (Ki67/MIB1-Index $> 2-20\%$) eingeteilt. Bei den niedrigdifferenzierten neuroendokrinen Karzinomen (Ki67/MIB1-Index $> 20\% = G3$) unterschied man zusätzlich zwischen klein- und großzelligen Subtypen (Anlauf et al., 2011; Klöppel, 2011; Rindi et al., 2014).

Im Jahr 2017 wurde eine überarbeitete Version des WHO-Klassifikationssystems veröffentlicht. Die Abwandlung betrifft vor allem die G3 klassifizierten Neoplasien, die nunmehr in hochdifferenzierte neuroendokrine Tumoren (NET G3) und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEC G3) gegliedert werden (Basturk et al., 2015; Choe et al., 2019).

Tabelle 2: WHO Klassifikationen der neuroendokrinen Neoplasien im Zeitablauf (abgewandelt nach Anlauf et al., 2011 und Choe et al., 2019)

WHO 2000	WHO 2010	WHO 2017
Hochdifferenzierter neuroendokriner Tumor	Neuroendokriner Tumor G1 (Karzinoid) G2	Hochdifferenzierter neuroendokriner Tumor G1 G2 G3
Hochdifferenziertes neuroendokrines Karzinom		
Niedrigdifferenziertes neuroendokrines Karzinom	Niedrigdifferenziertes (klein- oder großzelliges) neuroendokrines Karzinom G3	Niedrigdifferenziertes (klein- oder großzelliges) neuroendokrines Karzinom G3
Gemischtes endokrines/exokrines Karzinom	Gemischtes Adeno-/ neuroendokrines Karzinom	Gemischte neuroendokrine - nichtneuroendokrine Neoplasie
Tumorähnliche Läsion	Hyperplastische und präneoplastische Läsion	

Zusätzlich zum Grading durch das WHO-Klassifikationssystem wird zur standardisierten Beschreibung der neuroendokrinen Neoplasien die lokalisationspezifische TNM-Klassifikation („tumor-node-metastasis“) nach ENETS (= European Neuroendocrine Tumor Society) herangezogen. Sie bietet eine einheitliche Stratifizierung und Prognoseeinschätzung bei Patientinnen und Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (Rindi et al., 2006; Rindi et al., 2007; Anlauf et al., 2011).

Ein Pendant des ENETS Klassifikationssystems bildet die 2009 veröffentlichte 7. Auflage des TNM-Klassifikationssystems der AJCC/UICC (= American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control), die anfangs einige Abweichungen bezüglich der Klassifikationen der Appendix- und Pankreas-Neoplasien aufwies (Greene & Sobin, 2009). Seit einer Aktualisierung im Jahr 2016 stimmt die TNM-Klassifikation der AJCC/UICC mit der Einteilung durch die ENETS überein (Chen et al., 2017).

Tabelle 3: TNM Klassifikationen ENETS 2007 (Anlauf et al., 2011)

<u>ENETS (2007)</u>	
T – Primärtumor <ul style="list-style-type: none"> - TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden - T0 Kein Anhalt für Primärtumor - T1 Tumor auf das Pankreas begrenzt und < 2 cm - T2 Tumor begrenzt auf das Pankreas und 2-4 cm - T3 Tumor begrenzt auf das Pankreas und > 4 cm oder Invasion des Duodenums oder Gallengangs - T4 Tumor infiltriert angrenzende Organe oder die Wand großer Blutgefäße 	N – Regionäre Lymphknoten <ul style="list-style-type: none"> - NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden - N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen - N1 Regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> - M0 Keine Fernmetastasen - M1 Fernmetastasen 	

Die Nomenklatur in der medizinischen Literatur ist bisher nicht einheitlich. Die WHO sieht in diesem Zusammenhang den Terminus ‚Neoplasie‘ als korrekten Oberbegriff an. Dennoch ist der Begriff des ‚neuroendokrinen Tumors‘ in der Literatur weit verbreitet und wird im Folgenden synonym zur ‚neuroendokrinen Neoplasie‘ verwendet.

1.2 Insulinome

1.2.1 Allgemeines

Insulinome sind seltene, neuroendokrine Neoplasien der pankreatischen beta-Zellen, die Insulin selbst bei niedrigem Blutzuckerspiegel produzieren und sezernieren (Guettier & Gorden, 2010). Wie bereits dargestellt, ist das Insulinom mit einer Inzidenz von 1-3/1.000.000 pro Jahr (Öberg, 2010) bzw. 1-4/1.000.000 pro Jahr (Okabayashi et al., 2013) der häufigste funktionell aktive Pankreastumor. Dabei sind Frauen mit circa 60% häufiger betroffen als Männer und es zeigt sich eine altersabhängige Inzidenzspitze in der 5. Lebensdekade (Hirshberg et al., 2000; de Herder et al., 2006; Jensen et al., 2012).

Bei Insulinomen handelt es sich überwiegend um solitäre, benigne Tumoren. Lediglich 10% der Neoplasien zeigen einen malignen Befund (Grant, 2005; Öberg, 2010; Veltroni et al., 2020). Die Metastasierung dieser malignen Insulinome erfolgt hauptsächlich in die regionalen Lymphknoten und die Leber (Metz & Jensen, 2008). In unter 10% der Fälle liegen multiple Tumoren vor, die gehäuft im Rahmen des erblichen MEN1-Syndroms auftreten (Service et al., 1991; de Herder et al., 2006; Öberg, 2010). Schätzungsweise 4-8% der Insulinome sind mit MEN1 assoziiert und 20% der MEN1 Patientinnen und Patienten erkranken an einem Insulinom (de Herder, 2004; Jensen et al., 2008; Jensen et al., 2012). Zusätzlich können multiple Insulinome im Zusammenhang mit weiteren erblichen Syndromen, wie dem von-Hippel-Lindau-Syndrom, der Neurofibromatose und der Tuberösen Sklerose auftreten (Öberg, 2010; Ito et al., 2012).

Die Tumoren sind hauptsächlich im Pankreas lokalisiert und verteilen sich dort zu je 1/3 auf Pankreaskopf, einschließlich Proc. uncinatus, Pankreaskörper und -schwanz (Zhao et al., 2000; Jensen et al., 2012). In seltenen Fällen befinden sie sich ektop und liegen überwiegend im peripankreatischen und periduodenalen Bereich (Ramkumar et al., 2014). Darüber hinaus sind in der Literatur vereinzelte Fälle von Insulinomen in

Duodenum, Niere, Jejunum und den Ovarien dokumentiert (Ramkumar et al., 2014; Sun et al., 2019).

Insulinome sind im Allgemeinen klein, so messen etwa 24% im Durchmesser weniger als 1 cm, 42% sind zwischen 1 bis 2 cm und 30% zwischen 2 bis 3 cm groß. Nur 4% der Tumoren sind größer als 3 cm, wobei diese mit hoher Wahrscheinlichkeit maligne Befunde zeigen (Pasiaka et al., 1992; Mittendorf et al., 2005; Sotoudehmanesh et al., 2007).

1.2.2 Klinische Symptomatik

Das Leitsymptom der an einem Insulinom erkrankten Patientinnen und Patienten ist die Hypoglykämie, die durch die Whipple-Trias definiert wird: Plasma-Glucose-Konzentrationen ≤ 40 mg/dl ($\leq 2,2$ mmol/l), Symptome der Hypoglykämie und Reversibilität der Symptomatik durch Glucosezufuhr (Whipple & Frantz, 1935; de Herder et al., 2006; Mathur et al., 2009; Cryer et al., 2009; Jensen et al., 2012).

Die hypoglykämischen Symptome können in zwei allgemeine Gruppen unterteilt werden: 1. autonome und 2. neuroglykopenische Zeichen. Zu den autonomen Zeichen zählen Kaltschweißigkeit, Schwäche, Hunger, Tremor, Übelkeit, Angstzustände und Palpitationen. Sie resultieren hauptsächlich aus der katecholaminergen Gegenregulation. Darüber hinaus beinhalten die neuroglykopenischen Zeichen Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit/Benommenheit, Schwindel, Lethargie, Amnesie, Verhaltensänderungen und in seltenen Fällen Krampfanfälle und komatöse Zustände (Grant, 2005; Metz & Jensen, 2008; Kulke et al., 2010; Jensen et al., 2012). In vergangenen Studien zeigte sich bei der Diagnosefindung des Insulinoms eine gewisse Dominanz der neuroglykopenischen Zeichen (Dizon et al., 1999).

Die Symptomatik tritt häufig während längerer Fastenperioden, körperlicher Aktivität und hauptsächlich vor, selten aber auch nach, den Hauptmahlzeiten auf (Boukhman et al., 1998; Okabayashi et al., 2013; Toaiari et al., 2013). Durch vermehrte Mahlzeiten versuchen die Betroffenen oftmals die Symptome zu vermeiden, was in Gewichtszunahme bis hin zu Adipositas resultieren kann (Grant, 2005; Shin et al., 2010). Verzögerungen bei der Diagnosestellung eines Insulinoms sind häufig, da die Symptome fälschlicherweise auf psychiatrische, kardiale oder neurologische Störungen

zurückgeführt werden (Striano et al., 2003; Öberg, 2010; Okabayashi et al., 2013). Zwischen dem primären Auftreten der Symptomatik bis hin zu der korrekten Diagnosestellung vergehen im Durchschnitt vier Jahre (Grant, 2005; Metz & Jensen, 2008). Dabei zeigt sich, dass maligne Insulinome nach Erstmanifestation der Symptomatik durchschnittlich schneller diagnostiziert werden als benigne Insulinome (López Alvarenga et al., 1999).

1.2.3 Diagnostik

Labordiagnostik

Die Diagnose eines Insulinoms wird primär durch das Durchführen einer endokrinologischen Funktionsdiagnostik gestellt. Sie beruht hauptsächlich auf den folgenden sechs etablierten Kriterien (Service, 1997; de Herder et al., 2006; Vinik et al., 2010; Jensen et al., 2012; Okabayashi et al., 2013):

- Dokumentierter Blutzuckerspiegel ≤ 40 mg/dl ($\leq 2,2$ mmol/l)
- Begleitende Insulinkonzentration ≥ 3 μ U/ml ICMA (≥ 36 pmol/l, ≥ 6 μ U/ml)
- C-Peptid-Konzentration $\geq 0,6$ μ g/l ($\geq 0,2$ nmol/l)
- Proinsulinkonzentration ≥ 5 pmol/l
- β -Hydroxybutyratkonzentration $\leq 2,7$ mmol/l
- Kein Nachweis von Sulfonylharnstoffen (Metaboliten) im Plasma und/oder Urin

Der 72h-Hungerversuch stellt nach wie vor den Goldstandard für die Diagnose eines Insulinoms dar (Service, 1997; Service & Natt, 2000; de Herder et al., 2006; Metz & Jensen, 2008; Wolf et al., 2015; Rinke et al., 2018). Die Sensitivität und Spezifität des Tests liegen bei nahezu 100% (Service & Natt, 2000; van Bon et al., 2009). Ob bereits ein 48-stündiger Hungertest ausreichend ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Hirshberg et al., 2000; Quinkler et al., 2007).

Ein Drittel der Patientinnen und Patienten entwickelt nach 12 Stunden eine Symptomatik, 80% nach 24 Stunden, 90% nach 48 Stunden und 100% nach 78 Stunden (Service & Natt, 2000; Metz & Jensen, 2008). Sobald der Patient im Rahmen des Hungerversuchs symptomatisch wird und die Blutzuckerspiegel bei ≤ 40 mg/dl ($\leq 2,2$ mmol/l) liegen, werden die Konzentrationen von C-Peptid, Proinsulin und Insulin im Blut bestimmt.

Die Kombination aus inadäquater Proinsulin- und/oder Insulinsuppression und Hypoglykämie sprechen hierbei für die Diagnose eines Insulinoms (de Herder et al., 2006; Guettier & Gorden, 2010; Vinik et al., 2010; Jensen et al., 2012). Das wichtigste Abbruchkriterium des Hungerversuchs bildet das Auftreten einer neuroglykopenischen Symptomatik (Wiesli et al., 2002).

Darüber hinaus kann es für die Nüchternhypoglykämie mit erhöhten Insulinkonzentrationen verschiedene andere Ursachen geben, die als Differentialdiagnosen bedacht werden müssen, darunter Hypoglycaemia factitia, Antikörper gegen Insulin oder den Insulinrezeptor und NIPH (*Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia*). Um einige dieser möglichen Diagnosen auszuschließen, werden Proinsulin, C-Peptid, Sulfonylharnstoffe und Antikörper gegen Insulin im Plasma bestimmt. Kommerzielle Insulinpräparate enthalten weder C-Peptid noch die Vorstufe Proinsulin, weshalb diese Parameter dazu dienen, Patientinnen und Patienten mit Insulinom von jenen mit exogener Insulinzufuhr zu unterscheiden (Mathur et al., 2009; Vinik et al., 2010; Öberg, 2010; Anderson et al., 2016; Rinke et al., 2018).

Die biochemischen Muster bei Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Ursachen einer Hypoglykämie gibt folgende Tabelle wieder (Öberg, 2010):

Tabelle 4: Biochemische Muster bei Hypoglykämien unterschiedlicher Ursache (Öberg, 2010)

<u>Diagnose</u>	<u>Insulin</u>	<u>C-Peptid</u>	<u>Proinsulin</u>	<u>Sulfonylharnstoff</u>	<u>Insulin-Ak</u>
Exogenes Insulin	↑	↓	↓	-	-
Insulinom	↑	↑	↑	-	-
Sulfonylharnstoff (Orale Antidiabetika)	↑	↑	↑	+	-
Insulin autoimmun	↑	↑	↑	-	+
Insulinrezeptor autoimmun	↑	↓	↓	-	-

Zusätzlich sollten bei Abbruch des Hungerversuchs die Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone (Glucagon, (Nor-)Adrenalin, Cortisol, Growth Hormon) bestimmt werden, um eine Nebennieren- oder Hypophysenvorderlappeninsuffizienz auszuschließen (Öberg & Eriksson, 2005; Guettier & Gorden, 2010). In der Literatur gibt es bisher keine Studien mit Angaben über die Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone bei Abbruch des Hungerversuchs. Jedoch konnten im Rahmen des Insulin-Hypoglykämie-Tests Grenzwerte für normwertige Cortisol-, GH- und ACTH-Anstiege festgelegt werden, die zum Vergleich mit den hier dokumentierten Hormonkonzentrationen herangezogen wurden. Dabei gilt eine Cortisol-Konzentration von $> 500 \text{ nmol/l}$ ($\triangleq 181,25 \text{ µg/l}$) bei Insulin induzierter Hypoglykämie als Zeichen für einen normwertigen Anstieg (Schmidt et al., 2003; Demirbilek & Hussain, 2017). In Bezug auf die somatotrope Achse und die Hypophysen-Nebennieren-Achse gilt ein Anstieg von GH auf $> 5 \text{ µg/l}$ ($\triangleq 5 \text{ ng/ml}$) und ein Anstieg von ACTH auf $> 33 \text{ pmol/l}$ ($\triangleq 150 \text{ pg/ml}$) als Nachweis einer normalen Funktion bei Erwachsenen (Lehnert, 2010).

Des Weiteren kann auch ein erhöhter Insulin (in µU/ml) - Glucose (in mg/dl) - Quotient auf ein Insulinom hinweisen. Der Grenzwert liegt diesbezüglich bei $> 0,25$ (Wiesli et al., 2002). Im Gegensatz zu Gesunden steigt der Insulin-Glucose-Quotient bei den Patientinnen und Patienten, die an einem Insulinom erkrankt sind, im Verlauf des Hungerversuchs an. Auch bei adipösen Personen kann der Quotient erhöht sein, wobei Fasten bei ihnen weder zu einer Hypoglykämie noch zu neuroglykopenischer Symptomatik führt. Aufgrund dieser Überlappung ist der Insulin-Glucose-Quotient ausschließlich im Zusammenhang mit einer Hypoglykämie von Relevanz und in jüngster Literatur wird davon gesprochen, dass dem Quotienten in der Insulinomdiagnostik kaum noch eine Bedeutung zukomme (Merimee & Tyson, 1977; Ulrich et al., 1991; Wiesli et al., 2002; Öberg, 2010).

In der Vergangenheit wurden hauptsächlich Radioimmunoassays (RIA) zur Bestimmung der Insulinkonzentrationen verwendet, die häufig Kreuzreaktionen mit Proinsulin aufwiesen. Aktuell werden hingegen neuere, spezifische Assays (z.B. ELISA oder ICMA) angewandt, die zu geringeren Messwerten führen, und bei denen möglicherweise proinsulin-sezernierende Insulinome unentdeckt bleiben. Daher weisen bei einer Verwendung dieser Tests bereits Insulinkonzentrationen $\geq 3 \text{ µU/ml}$ bei Abbruch des Hungerversuchs auf ein Insulinom hin und man sollte zusätzlich die Proinsulinkonzentrationen bestimmen, da sie im Verlauf des Hungerversuchs bei

Patientinnen und Patienten mit einem Insulinom im Gegensatz zu Gesunden, nur gering sinken (Gorden et al., 1995; Hirshberg et al., 2000; Vezzosi et al., 2003; Jensen et al., 2012). In seltenen, besonderen Fällen können weitere Tests notwendig sein, um die Diagnose eines Insulinoms zu stellen, darunter der Tolbutamidtest, C-Peptid-Suppressionstest und der Glucagontest (McMahon et al., 1989; Service et al., 1992; Cryer et al., 2009).

Lokalisationsdiagnostik

Nach Abschluss der endokrinologischen Funktionsdiagnostik erfolgt die Lokalisation des Befundes mithilfe non-invasiver und invasiver bildgebender Verfahren. Die Aufgabe der Bildgebung ist nicht nur die Lokalisation, sondern auch die Stadieneinteilung des Tumors vor einer möglichen Operation (de Herder et al., 2006). Da ein Großteil der Insulinome ≤ 2 cm misst, gestaltet sich die Lokalisation mittels der konventionellen Methoden CT, MRT und Sonographie schwierig (de Herder et al., 2006; Rockall & Reznick, 2007; Guettier & Gorden, 2010; Jensen et al., 2012). Die transabdominelle Sonographie wird aufgrund der geringen Kosten, der hohen Verfügbarkeit in den Kliniken und der fehlenden Strahlenbelastung häufig als erste konventionelle Bildgebung gewählt. Die Treffsicherheit liegt zwischen 10-79%, wobei die Verwendung eines Kontrastmittels die Beweiskraft verbessern kann (Lippert et al., 1990; Böttger et al., 1995; Angeli et al., 1997; An et al., 2011).

Die Bildgebung mittels Computertomographie ist aufgrund der Abbildung des gesamten Oberbauchs besonders hilfreich für die Detektion von möglichen Metastasen in Leber oder regionalen Lymphknoten. Die Sensitivität liegt hierbei zwischen 30-85% und die besten Ergebnisse werden mittels multiphasischem CT erzielt (Noone et al., 2005; de Herder et al., 2006; Kann, 2018).

In Bezug auf die diagnostische Verwendung der Magnetresonanztomographie können Treffsicherheiten von 79-95% erreicht werden (Ichikawa et al., 2000; Noone et al., 2005; de Herder et al., 2006). In Fallbeispielen konnte gezeigt werden, dass die Detektion und Lokalisation von kleinsten Insulinomen mithilfe der diffusionsgewichteten Kernspintomographie erfolgreich war, und sie stellt damit eine vielversprechende, neue Technik für die Zukunft dar (Anaye et al., 2009).

Die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie ist in circa 50% der Fälle positiv, da Insulinome nur selten die Rezeptorsubtypen exprimieren, die die höchste Affinität zu dem eingesetzten Somatostatinanalogon $^{111}\text{In-DTPA-D-Phe}^1\text{-Octeotrid}$ aufweisen. Im Vergleich dazu exprimieren maligne Insulinome diese Subtypen häufiger, weshalb sie durch die Szintigraphie besser dargestellt werden können (Krenning et al., 1993; Vezzosi et al., 2005; Virgolini et al., 2005; de Herder et al., 2006; Jensen et al., 2012).

Die Endosonographie (EUS) gilt aktuell in Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers als die beste präoperative Bildgebung zur Lokalisation des Insulinoms, mit einer Sensitivität zwischen 70 und 95%. In Kombination mit der Computertomographie steigt die Sensitivität der EUS auf 100%. Außerdem wird sie bevorzugt verwandt, wenn die anderen, nicht-invasiven Verfahren negativ sind (de Herder et al., 2006; Patel & Kim, 2008; Varma et al., 2011; Jensen et al., 2012; Kann, 2016). Eine endosonographisch gesteuerte Feinnadelaspirationsbiopsie kann zusätzlich zur Bestätigung der endokrinologischen Diagnose dienen (Chang, 2006; Kann et al., 2017).

Die Tumoren in der EUS sind häufig echoarm, können sich aber auch, vergleichend mit dem umgebenden Pankreasgewebe als isoechogen darstellen. Die Befundung der Echogenität bietet Hinweise darüber, ob es sich um benigne oder maligne Raumforderungen handelt (Kann et al., 2001).

Die Kriterien der Dignität für neuroendokrine Pankreastumoren gibt folgende Tabelle wieder (Kann et al., 2001):

Tabelle 5: Kriterien der Dignität in der Endosonographie neuroendokriner Pankreastumoren (Kann et al., 2001)

<u>Benigne Pankreastumoren</u>	<u>Maligne Pankreastumoren</u>
Echoarm	
< 20 mm	> 20 mm
Homogen	Heterogen Multinodulär Echofreie Areale Invasiv

Zusätzlich ist die Endosonographie essenziell für die Entwicklung einer Operationsstrategie und dient der Identifizierung von Patientinnen und Patienten, die sich für laparoskopische, minimalinvasive Eingriffe eignen (Kann et al., 2005; McLean & Fairclough, 2005; de Herder et al., 2006).

Zu den invasiven Lokalisationsverfahren zählen die Angiographie, die selektive portalvenöse Blutentnahme und der ASVS (Intraarterieller Kalziumstimulationstest mit Lebervenen-Blutentnahme). Vor allem Letzteres zählt mit einer Treffsicherheit von 80-100% zu einem häufig verwendeten Test (Guettier et al., 2009; Mathur et al., 2009; Morganstein et al., 2009; Jensen et al., 2012). Der ASVS ist möglicherweise in der Lage, ein Insulinom von einer Betazellhyperplasie, die eine pathologische Insulinstimulation in mehreren Teilen des Pankreas aufweist, zu unterscheiden (Ito et al., 2004).

Ergänzend kann eine intraoperative Sonographie durchgeführt werden, die eine Sensitivität von über 90% aufweist, und zusätzlich die Beziehung des Tumors zu den angrenzenden Pankreas- und Gallengängen sowie den Blutgefäßen demonstriert (Boukhman et al., 1999; Hiramoto et al., 2001; de Herder et al., 2006).

Histopathologie

Die detaillierte Beschreibung der makroskopischen, mikroskopischen und immunhistochemischen Befunde ist notwendig, um die Diagnose eines Insulinoms zu stützen und eine Einstufung anhand der WHO-Klassifikation (siehe Kapitel 1.1.2) zu ermöglichen.

Die histologische Untersuchung von Hämatoxylin-Eosin-gefärbten Gewebeabschnitten kann in einem zweiten Schritt der Immunfärbung auf Chromogranin A, Synaptophysin und Insulin dienen (O'Toole et al., 2006; Klöppel et al., 2009; Capelli et al., 2009). Dabei stellt die immunhistochemische Feststellung der Insulinexpression keinen verlässlichen Parameter dar, da sich einige Insulinome, aufgrund der schnellen Freisetzung des Hormons aus den insulinproduzierenden Zellen, nicht positiv auf Insulin anfärben lassen (Rindi & Klöppel, 2004). Darüber hinaus ist die Bestimmung sowohl eines mitotischen als auch eines Ki-67-Index obligatorisch für die WHO-Stadieneinteilung (de Herder et al., 2006; Jensen et al., 2012).

1.2.4 Therapie

Die Therapie der 1. Wahl stellt eine operative Entfernung des Insulinoms dar. Liegt der Tumor mehr als 2-3 mm vom Ductus pancreaticus entfernt, so kann eine parenchymsparende Enukleation vollzogen werden. Andernfalls wird die partielle Pankreasresektion bevorzugt (Akerström & Hellman, 2007; Fendrich et al., 2009; Jensen et al., 2012). Für den Fall, dass die Lokalisation des Insulinoms präoperativ erfolgreich war, können die Enukleation aus dem Pankreaskörper oder -schwanz und die distale Pankreatektomie laparoskopisch durchgeführt werden (España-Gómez et al., 2009; Isla et al., 2009; Zhao et al., 2011; Su et al., 2014). Bei präoperativ nicht lokalisierten Tumoren erfolgt die operative Exploration mittels intraoperativer Sonographie und digitaler Palpation (Fendrich et al., 2009; Jensen et al., 2012).

Bei Vorliegen eines MEN1-Syndroms ist es wichtig, dass präoperativ möglichst alle Insulinome identifiziert und lokalisiert werden, da häufig zusätzlich andere neuroendokrine Tumoren (hauptsächlich nicht-funktionell) vorliegen können. Das Ziel der Operation ist es, alle Insulinome zu entfernen, um unangemessene Insulinsekretionen zu stoppen (Norton et al., 2006; Jensen et al., 2012). Radikale Operationen, wie die Pankreaslinksresektion oder die partielle Duodenopankreatektomie nach Whipple, sind die primären Therapieverfahren bei malignen Insulinomen. In bis zu 60% der Fälle besteht diesbezüglich bei einer R₀-Resektion eine kurative Absicht (Metz & Jensen, 2008; Fendrich et al., 2009; Zhao et al., 2011). Behandlungsalternativen bei diffus metastasierten Insulinomen stellen die Chemoembolisation und die Radiofrequenzablation dar (Gillams et al., 2005; Yu et al., 2018). Postoperative Komplikationen in Form von Pankreasfisteln oder -pseudozysten treten in 15-40% der Fälle auf, wobei die Komplikationsrate nach vollzogener Enukleation höher ist als nach einer Resektion (Phan et al., 1998; Pitt et al., 2009).

Die symptomatische Behandlung der Hypoglykämie besteht hauptsächlich darin, längere Perioden ohne Glucoseeinnahme zu verhindern, indem die Betroffenen häufig Mahlzeiten zu sich nehmen. In seltenen Fällen können kontinuierliche Glucoseinfusionen notwendig sein (Service, 1997; Öberg, 2010; Jensen et al., 2012).

Die medikamentöse Therapie dient vor allem der präoperativen Kontrolle des Blutzuckers und wird bevorzugt bei Patientinnen und Patienten mit inoperablen Metastasen oder jenen, bei denen eine Operation kontraindiziert ist, oder die eine Operation grundsätzlich ablehnen, angewandt. Hierbei stellt Diazoxid das wirksamste Medikament dar, da es durch direkte Wirkung an den beta-Zellen die Insulinsekretion hemmt (de Herder et al., 2006; Guettier & Gorden, 2010; Jensen et al., 2012). Des Weiteren können Verapamil, Diphenylhydantoin, Glukokortikoide, α -Interferon und spezifische Zytostatika (z.B. Streptozotocin, Doxorubicin) in der Behandlung wirksam sein (Eriksson et al., 1986; Plöckinger et al., 2004; de Herder et al., 2006; Guettier & Gorden, 2010). Somatostatin-Analoga wie Octeotrid oder Lanreotid können bei Patientinnen und Patienten mit Somatostatinrezeptor-Subtyp-2-Positivität zur Kontrolle der Hypoglykämie eingesetzt werden, wobei zu beachten ist, dass sie die Hypoglykämie bei einigen Erkrankten auch verschlechtern können (Stehouwer et al., 1989; Vezzosi et al., 2005; Jensen et al., 2012). In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass bei einigen malignen Insulinomen die Insulinausschüttung mittels mTOR-Inhibitoren wie Everolimus kontrolliert und das progressionsfreie Überleben verbessert werden kann (Kulke et al., 2010; Ong et al., 2010; Yao et al., 2011).

1.2.5 Prognose

Bei Patientinnen und Patienten mit benignen Insulinomen liegt die Überlebensrate nach erfolgter kurativer Pankreaschirurgie bei 100%. Im Gegensatz dazu liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der an malignen Tumoren Erkrankten bei etwa 24% (Câmara-de-Souza et al., 2018). Prognosefaktoren, die mit einem besseren Überleben assoziiert werden, sind dabei die chirurgische Behandlung und ein Ki-67-Proliferationsindex $\leq 10\%$, während Insulinkonzentrationen $> 60 \mu\text{U/ml}$ mit einer schlechten Prognose zusammenhängen können (Veltroni et al., 2020).

1.3 Proinsulinome

Bei Proinsulinomen handelt es sich um proinsulin-sezernierende Neoplasien des Pankreas, die symptomatische Hypoglykämien mit normalen bis niedrigen Insulinkonzentrationen verursachen (Piovesan et al., 2003; Fadini et al., 2011). Sie sind extrem selten und es finden sich in der Literatur nur wenige beschriebene Fälle. Bezogen auf die Symptomatik, Diagnostik und Therapie ist die Vorgehensweise äquivalent zu der bei Insulinomen, jedoch kommt der Messung der Proinsulinkonzentration eine besondere diagnostische Bedeutung zu (Murtha et al., 2017; Celli et al., 2019).

1.4 Insulinomatose

Die Insulinomatose kennzeichnet sich durch das synchrone und metachrone Auftreten von Insulinomen und ihren Vorläuferläsionen. Im Verlauf der Erkrankung kommt es nur in sehr seltenen Fällen zu einer Metastasierung. Ein besonderes Charakteristikum sind die hyperinsulinämischen Hypoglykämien, die zumeist auch nach Entfernung der sichtbaren Neoplasien wiederkehren. Die Insulinomatose unterscheidet sich von sporadisch solitären und MEN1-assoziierten Insulinomen (Anlauf et al., 2009; Klöppel et al., 2014). In einer Studie von 2018 konnte die p.Ser64Phe-Missense-MAFA-Mutation als Ursache für eine familiäre Insulinomatose festgestellt werden, indem sie die Stabilität des MAFA-Proteins und dessen Transaktivierungsfähigkeit beeinflusst (Iacovazzo et al., 2018).

1.5 Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es, die Eigenschaften der Insulinome des Patientenkollektivs darzustellen und auszuwerten. Dabei ergibt sich folgende primäre Fragestellung:

1. Lässt sich anhand der vorliegenden Befunde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Volumen und der klinischen Symptomatik und/oder den Laborbefunden zeigen?

Zusätzlich werden nachstehende Fragestellungen in der Auswertung berücksichtigt:

2. Lässt sich eine kritische Zellmasse (definiert als Volumen) beschreiben, ab der ein Insulinom eine klinische Symptomatik zeigt?
3. Zeigen sich signifikante Unterschiede im Sekretionsverhalten und der damit einhergehenden klinischen Symptomatik und den Laborbefunden von malignen und benignen Insulinomen?
4. Zeigen sich signifikante Unterschiede im Sekretionsverhalten und der damit einhergehenden klinischen Symptomatik und den Laborbefunden von symptomatischen und nicht-symptomatischen Insulinomen?
5. Zeigen sich generell signifikante Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Insulinompatienten?
6. Welche Aussagen lassen sich aus dem seltenen Fall der Proinsulinomatose ziehen?
7. Inwiefern weichen die Größenangaben der unterschiedlichen bildgebenden Verfahren im Rahmen der Diagnostik voneinander ab?

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit umfasst 49 Patientinnen und Patienten, bei welchen ein Insulinom diagnostiziert wurde, und die im Zeitraum von 1997 bis 2020 von Prof. Dr. med. Dr. phil. Peter Herbert Kann M.A. in den endokrinologischen Abteilungen der Universitätskliniken Marburg und Mainz endosonographisch untersucht wurden. Darunter befinden sich drei Zufallsbefunde, die im Rahmen eines MEN1-Screenings detektiert worden sind. Außerdem beinhaltet das Kollektiv eine Patientin, die 11 Jahre nach Primärdiagnose ein Rezidiv des Insulinoms aufwies, welches als gesonderter Fall in die Studie mit aufgenommen wurde. Des Weiteren wurde eine Patientin mit der Diagnose einer Proinsulinomatose dokumentiert, die getrennt vom Gesamtkollektiv bewertet wurde.

Zusätzlich schließt die Studie 12 weitere Patientinnen und Patienten mit ein, deren Insulinome zwischen den Jahren 2000 und 2019 am Universitätsklinikum Marburg in der Pathologie diagnostiziert und mithilfe des Suchbegriffs ‚neuroendokrine Tumoren im Pankreas‘ aus den Befunden der Pathologie herausgefiltert wurden.

Um weitere Patientinnen und Patienten für die Studie zu finden, wurde ein Suchauftrag mithilfe des AGFA ORBIS Krankenhausinformationssystems Version 08043301.05121. DACHL nach den unten aufgelisteten ICD-10-GM-2020 Codes durchgeführt, der vier weitere Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines Insulinoms zwischen 2000 und 2019 am Universitätsklinikum Marburg ergab, die mit in die Analyse einfließen.

Tabelle 6: ICD-10-GM-2020 Codes des Orbis-Suchauftrags

D13-7	Gutartige Neubildung des endokrinen Drüsenanteils des Pankreas (Inkl.: Inselzelltumor, Insulinom)
C25-4	Bösartige Neubildung des endokrinen Drüsenanteils des Pankreas (Inkl.: Langerhans-Inseln)

Insgesamt wurden 65 Patientinnen und Patienten mit diagnostizierten Insulinomen erfasst und retrospektiv ausgewertet (siehe Kapitel 3 bezüglich demographischer Daten). Darüber hinaus ergab der Suchvorgang in der Pathologie vier Patienten, die an einer NEN des Pankreas mit als klinisch nicht relevant gewerteter Insulinexpression erkrankt waren. Diese Patienten bildeten eine gesonderte Gruppe in der Auswertung der Ergebnisse.

Die folgende Tabelle resümiert die Zusammensetzung des Patientenkollektivs:

Tabelle 7: Zusammensetzung des Patientenkollektivs

	<u>Anzahl der Erkrankten</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>
<u>Insulinome</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 49 (EUS) • 12 (Pathologie) • 4 (Orbis) 	<ul style="list-style-type: none"> • 49 Primärtumoren + 1 Rezidiv (EUS) • 12 Primärtumoren (Pathologie) • 4 Primärtumoren (Orbis)
<u>Proinsulinomatose</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 1 (EUS) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 (EUS)
<u>NEN des Pankreas mit klinisch nicht relevanter Insulinexpression</u>	<ul style="list-style-type: none"> • 4 (Pathologie) 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 (Pathologie)

Alle Patientinnen und Patienten willigten in die Dokumentation ihrer Daten sowie deren Verwendung für wissenschaftliche Zwecke ein. Die Erhebung der patientenspezifischen Daten erfolgte über stationäre Patientenakten aus den endokrinologischen und allgemeinchirurgischen Abteilungen der Universitätskliniken Marburg und Mainz und über das Orbis-Datenarchivierungssystem des Universitätsklinikums Marburg.

2.2 Datenerfassung

Zu Beginn wurden allgemeine Patienteninformationen erhoben, darunter das Geburtsdatum und Geschlecht. Zusätzlich wurde das Jahr der Diagnosestellung dokumentiert, um das Alter bei Diagnosestellung zu berechnen. Diese Parameter konnten mithilfe der klinikinternen Datenbank Orbis und endokrinologischen Arztbriefen erfasst werden.

Des Weiteren wurden aus den Patientenakten Informationen zu Lokalisation, MEN1-Status und Dignität gesammelt. Die Lokalisation setzte sich zusammen aus: Caput (inkl. Proc. uncinatus), Corpus, Cauda und dem Confluens aufsitzend. Im Folgenden ergab sich die zusätzliche Variable, die Lokalisationsbefunde in Bezug auf die Lage zum Confluens einzuordnen. Hierbei wurde zwischen rechts vom Confluens (= Caput und Proc. uncinatus) und links vom Confluens (= Corpus und Cauda) liegend unterschieden.

Außerdem galt es, die Größenangaben aus der bildgebenden Diagnostik zu erheben. Hierbei handelte es sich um den maximalen und den um 90° dazu stehenden Durchmesser des Insulinoms in der EUS, den maximalen Durchmesser in CT, MRT und der Sonographie und den maximalen Durchmesser in der histologischen Untersuchung des operativ entnommenen Insulinoms. Mithilfe der beiden Durchmesser aus der EUS und dem daraus errechneten Mittelwert wurde anhand der folgenden Formel ein Kugelvolumen definiert:

$$V = 1/6 * \pi * d^3$$

Dieses Kugelvolumen diene als näherungsweise berechnete Zellmasse. Bei Fehlen einer EUS (n=12) wurden die Größenangaben durch eine paarweise Gegenüberstellung der endosonographischen und histologischen Durchmesser hergeleitet. Hierbei ergab sich aus allen Gegenüberstellungen der Faktor 1,07, um den die Durchmesser aus der EUS im Durchschnitt größer waren als die der Pathologie. Dieser Faktor wurde nun mit den dokumentierten Werten aus der Pathologie multipliziert, um so die fehlenden EUS Angaben zu berechnen.

Zusätzlich wurden die Echogenität, das vom Untersucher subjektiv eingeschätzte Vorhandensein einer Organhyperplasie der Nebennieren und der Ki-67-Proliferationsindex systematisch erfasst. Die Echogenität gliederte sich in die Kategorien homogen hypoechogen, homogen isoechogen, homogen hyperechogen und inhomogen. Die oben genannten Parameter konnten alle mithilfe der Befunde aus den Patientenakten und aus dem Orbis-System erhoben werden.

Neben den Befunden aus der bildgebenden Diagnostik wurden auch Angaben zur Symptomatik der Patientinnen und Patienten dokumentiert. Dabei wurde zwischen autonomen, neuroglykopenischen und sonstigen Zeichen unterschieden.

Tabelle 8: Symptomatik der Patientinnen und Patienten

<u>Autonome Zeichen</u>	<u>Neuroglykopenische Zeichen</u>	<u>Sonstige Zeichen</u>
Tremor	Konzentrationschwäche/ Leistungsminderung	Nausea
Kaltschweißigkeit	Benommenheit/Verwirrtheit	Schwindel
Palpitationen	Aphasie	Kopfschmerzen
Tachykardie	Sehstörung	Gewichtszunahme
Heißhunger	Transiente Hemiplegie	
Blässe	Delir	
	Parästhesien	
	Krampfanfall	
	Bewusstlosigkeit	
	Koma	

Die Symptomatik wurde mithilfe der Aufnahmeanamnese aus den endokrinologischen und chirurgischen Arztbriefen erhoben. Die Parameter ‚Kopfschmerzen‘ und ‚Delir‘ wurden nicht systematisch dokumentiert, weswegen sie nicht in die Auswertung einfließen.

Schließlich wurden der tiefste vordokumentierte Blutzucker, der tiefste gemessene Nüchternblutzucker und der Blutzucker bei Abbruch des Hungerversuchs erfasst. Die Dokumentation der unterschiedlichen Blutzuckerwerte erfolgte jeweils als absoluter Wert und kategorisiert in drei Gruppen: ≥ 46 mg/dl, 41 - 45 mg/dl und ≤ 40 mg/dl. Dabei stellte der tiefste gemessene Nüchternblutzucker den Wert dar, der im Rahmen des stationären Aufenthaltes erhoben wurde, und entsprach in einigen Fällen dem Blutzucker bei Abbruch des Hungerversuchs. Dennoch wurden auch diverse tiefste Nüchternblutzucker außerhalb des Hungerversuchs dokumentiert. Die Bestimmung des Blutzuckers erfolgte am Universitätsklinikum Marburg aus dem Heparin-Plasma mithilfe der Absorptionsspektrometrie und Stabilisierung mittels Natrium-Fluorid.

In diesem Zusammenhang wurden auch die Insulin-, Proinsulin- und C-Peptid-Werte bei tiefstem gemessenen Blutzucker und bei Abbruch des Hungerversuchs aus den Laborwerten und endokrinologischen Arztbriefen entnommen. Dabei wurde am Universitätsklinikum Marburg die Proinsulinkonzentration aus dem Serum mithilfe des ELISA-Tests (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) bestimmt. Seit dem 22.12.2005 erfolgte die Erhebung der C-Peptid- und Insulin-Konzentrationen durch den CLIA-Test (Chemiluminescence Immunoassay) aus dem Serum. Bis zum 22.12.2005 erfolgten die Bestimmungen mithilfe des Radioimmunoassays. Basierend auf der Umstellung der Labormethodik vom 22.12.2005 wurde eine Subgruppenanalyse für die Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen durchgeführt. Um die wichtigsten Parameter des Hungerversuchs zu komplettieren, wurde zusätzlich die Dauer bis zum Abbruch des Versuchs erhoben. Mithilfe der Insulinkonzentration bei tiefstem dokumentierten Blutzucker und des tiefsten gemessenen Blutzuckers ließ sich der Insulin-Glucose-Quotient berechnen, der ebenfalls in die Datenerhebung mit aufgenommen wurde.

Schlussendlich wurden die Konzentrationen folgender gegenregulatorischer Hormone bei Abbruch des Hungerversuchs erfasst: Cortisol, Glucagon, Adrenalin, GH und ACTH. Diese konnten ebenfalls mithilfe der Laborbefunde und endokrinologischer Arztbriefe erhoben werden. Die folgende Tabelle fasst die Messmethoden der gegenregulatorischen Hormone am Universitätsklinikum Marburg zusammen:

Tabelle 9: Messmethodik der gegenregulatorischen Hormone am UKGM

<u>Gegenregulatorische Hormone</u>	<u>Messmethodik</u>
ACTH	CLIA (EDTA)
Adrenalin	HPLC (EDTA)
Cortisol	CLIA (Serum)
Glucagon	RIA (EDTA)
GH	CLIA (Serum)

Die Auswertung der klinischen und vor allem diagnostischen Ergebnisse aus den Patientenakten der zehn miteinbezogenen Patientinnen und Patienten des Universitätsklinikums Mainz aus den Jahren 1997 bis 2002 gestaltete sich aufgrund von unzureichender Dokumentation schwierig. Eine Akteneinsicht in Mainz wurde angefordert, konnte aber aus diversen Gründen nicht ermöglicht werden.

2.3 Statistische Auswertung

Die erhobenen Patientendaten wurden in eine Microsoft Office Excel 2016 Tabelle eingetragen. Anschließend wurde die Tabelle in das Statistikprogramm SPSS eingespeist und mithilfe des Programms wurde die deskriptive und induktive Statistik berechnet. Die deskriptive Statistik setzte sich aus der Berechnung von numerischen Häufigkeiten und prozentualen Verteilungen zusammen. Zusätzlich wurden Mittelwerte, Minima, Maxima, Mediane, Konfidenzintervalle und Standardabweichungen berechnet.

Die induktive Statistik bestand hauptsächlich aus der Berechnung des t-Tests zum Vergleich von Mittelwerten der unterschiedlichen Gruppen. Ein p-Wert von unter 5% galt hierbei als signifikant. Bei Verletzung der Normalverteilungsannahme galt der t-Test dennoch als robust, wenn die Stichprobengröße bei $n > 30$ lag und die Merkmalsausprägungen in den zu vergleichenden Gruppen symmetrisch waren. Außerdem galt der t-Test auch bei kleinen Stichproben als robust, insofern sich die Ausprägungen der Subpopulationen in konsensualer Weise schief verteilten (Eid & Gollwitzer, 2017). Zusätzlich wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

Die Ergebnisse der statistischen Berechnungen wurden in Tabellen und Diagrammen festgehalten, die mittels Microsoft Office Excel 2016 erstellt wurden.

2.4 Literaturrecherche

Mithilfe der elektronischen Datenbank für medizinische Artikel und Texte Pubmed und dem Bestand der medizinischen Bibliothek der Philipps-Universität Marburg wurde nach relevanter Literatur und signifikanten Publikationen gesucht.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

2.5 Ethik

Im Schreiben vom 17.10.2018 wurde eine Anfrage an die Ethikkommission des Universitätsklinikums Marburg gestellt, inwiefern die Studie einer formalen Befassung durch die Kommission bedarf. Im Antwortschreiben vom 19.10.2018 teilte diese mit, dass keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken gegen die Durchführung der anonymisierten retrospektiven Datenauswertung bestehen.

3 Ergebnisse

3.1 Insulinome

3.1.1 Geschlecht

Von den 65 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines Insulinoms waren 40 weiblichen Geschlechts (61,5%) und 25 männlichen Geschlechts (38,5%).

3.1.2 Alter

Die Patientinnen und Patienten waren bei Diagnosestellung zwischen 9 und 80 Jahre alt, mit einem mittleren Lebensalter des gesamten Patientenkollektivs von 48 ± 16 Jahren. Der Median betrug 48 Jahre. Bei den Patienten weiblichen Geschlechts zeigte sich ein durchschnittliches Alter von 49 ± 15 Jahren im Vergleich zu 46 ± 17 Jahren bei den Patienten männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter der weiblichen Erkrankten bei Diagnosestellung war hierbei nicht signifikant höher als das der männlichen ($p=0,362$).

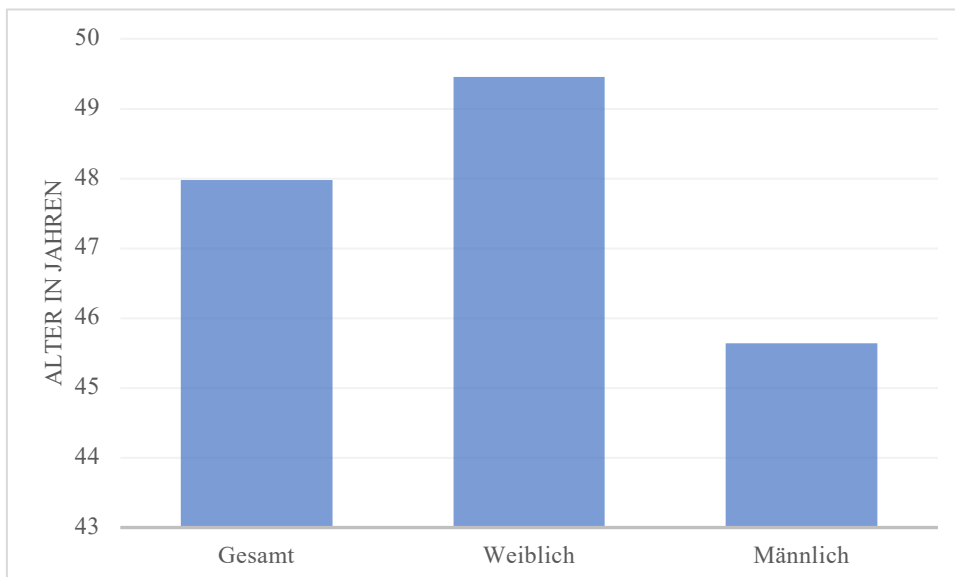


Abbildung 1: Mittleres Lebensalter der Patientinnen und Patienten bei Diagnosestellung

3.1.3 Dignität

Unter den insgesamt 66 diagnostizierten Insulinomen waren 86,4% (n=57) benigne und 13,6% (n=9) maligne Neoplasien. Bezogen auf das Geschlecht der Patientinnen und Patienten verteilte sich die Dignität der Tumoren folgendermaßen: 36 (90%) Frauen erkrankten an einem benignen und 4 (10%) Frauen an einem malignen Insulinom. Unter den Männern gab es 20 (80%) benigne und 5 (20%) maligne Insulinome.

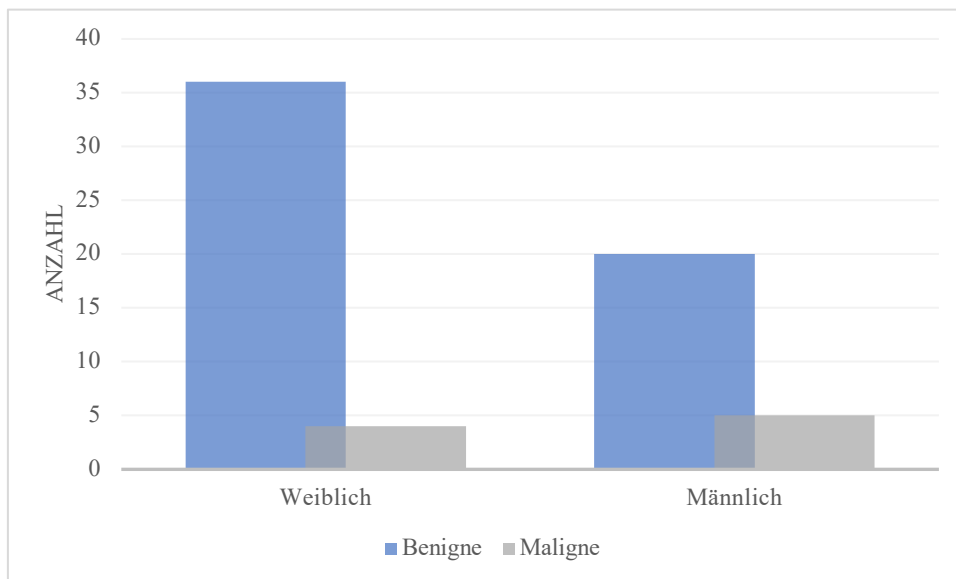


Abbildung 2: Verteilung der Insulinome nach Geschlecht und Dignität

3.1.4 MEN1 Assoziation

9 Patientinnen und Patienten (14%) wiesen eine genetisch gesicherte MEN1 Erkrankung auf, bei 52 der Erkrankten (80%) bestand keine MEN1 Erkrankung und bei 4 Patientinnen und Patienten (6%) konnte über das Vorliegen einer Erkrankung keine Aussage getroffen werden, da die systematische Dokumentation darüber in den vorliegenden Akten fehlte.

3.1.5 Lokalisation

Die 66 diagnostizierten Insulinome waren im Pankreas wie folgt lokalisiert: 26 Insulinome (39%) befanden sich im Pankreaskopf, 11 Tumore (17%) befanden sich im Pankreaskörper, 23 Insulinome (35%) waren im Pankreasschwanz und 6 (9%) im Bereich des Confluens lokalisiert.

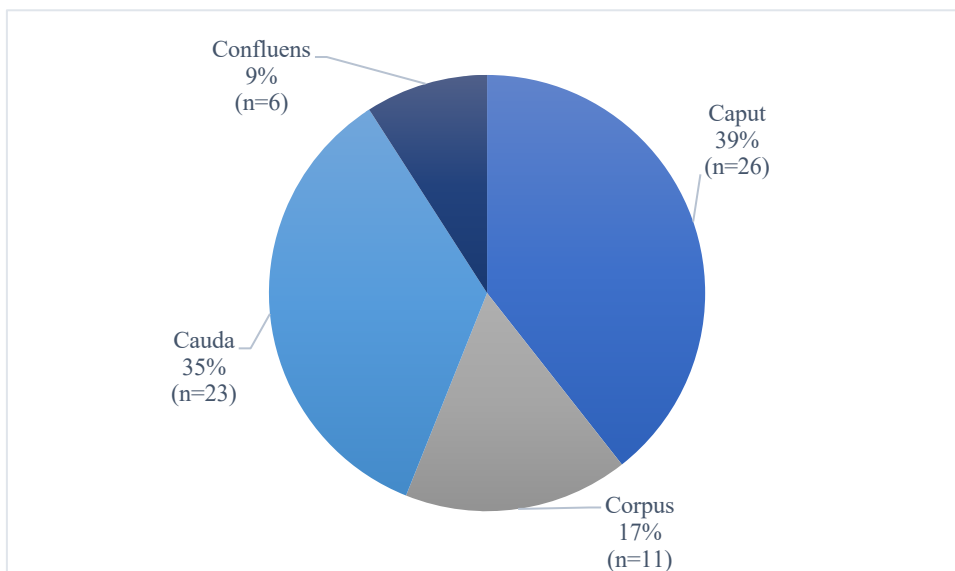


Abbildung 3: Lokalisation der Insulinome im Pankreas

Im Bezug zum Confluens lagen demnach 26 der Befunde rechts (39%) und 34 links von diesem (52%). 6 der Insulinome (9%) saßen dem Confluens direkt auf.

3.1.6 Symptomatik

Es konnten bei 56 der 66 dokumentierten Fälle eines oder mehrere symptomatische Zeichen festgestellt werden. Bei 34 (52%) Insulinomen traten autonome Zeichen auf, bei 55 Tumoren (83%) konnten neuroglykopenische und bei 29 (44%) sonstige Zeichen festgestellt werden. Bei 10 Insulinomen (15%) traten keine Symptome auf oder es fehlte die systematische Dokumentation darüber in den vorliegenden Akten. Unter diesen 10 Tumoren befanden sich 3 reine Zufallsbefunde, die weder Hypoglykämien noch eine damit einhergehende Symptomatik aufwiesen und durch eine histologische Untersuchung im Rahmen von u.a. MEN1-Screenings diagnostiziert wurden.

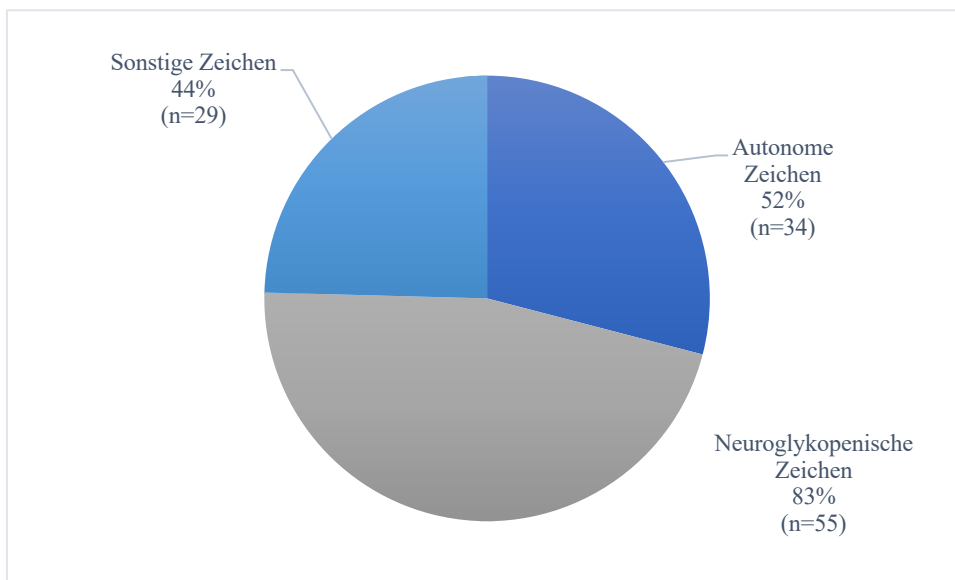


Abbildung 4: Verteilung der symptomatischen Zeichen der Patientinnen und Patienten

Unter den 34 Insulinomen, die mit autonomen Zeichen assoziiert wurden, traten insgesamt 56 jener Zeichen auf. Die häufigsten autonomen Zeichen waren hierbei Kaltschweißigkeit (n=25), Tremor (n=16) und Heißhunger (n=10).

Die detaillierte Übersicht über die Verteilung der autonomen Zeichen lässt sich folgender Tabelle entnehmen:

Tabelle 10: Verteilung der autonomen Zeichen

<u>Autonome Zeichen</u>	<u>Absolute Anzahl</u>	<u>Prozentualer Anteil</u>
Tremor	16	28,6%
Kaltschweißigkeit	25	44,6%
Palpitationen	1	1,8%
Tachykardie	3	5,4%
Heißhunger	10	17,9%
Blässe	1	1,8%
Gesamt	56	100%

Bezogen auf die 55 Insulinome, bei denen neuroglykopenische Zeichen auftraten, verteilten sich die vier mehrheitlichen Anteile auf die folgenden Symptome: Bewusstlosigkeit (n=34), Benommenheit/Verwirrtheit (n=22), Konzentrationsschwäche/Leistungsminderung (n=13) und Krampfanfall (n=13). Insgesamt traten 103 jener Zeichen auf. Die detaillierte Zusammenfassung über das Vorkommen der neuroglykopenischen Zeichen gibt die folgende Tabelle wieder:

Tabelle 11: Verteilung der neuroglykopenischen Zeichen

<u>Neuroglykopenische Zeichen</u>	<u>Absolute Anzahl</u>	<u>Prozentualer Anteil</u>
Konzentrationsschwäche/Leistungsminderung	13	12,6%
Benommenheit/Verwirrtheit	22	21,4%
Aphasie	5	4,9%
Sehstörung	11	10,7%
transiente Hemiplegie	1	1%
Parästhesien	3	2,9%
Krampfanfall	13	12,6%
Bewusstlosigkeit	34	33%
Koma	1	1%
Gesamt	103	100%

Unter den 29 Insulinomen, die mit sonstigen Zeichen auftraten, wurden in der Gesamtzahl 42 dieser Zeichen dokumentiert. Am häufigsten zeigte sich hierbei die Gewichtszunahme (n=22). Die detaillierte Übersicht über die Verteilung der sonstigen Zeichen stellt die folgende Tabelle dar:

Tabelle 12: Verteilung der sonstigen Zeichen

<u>Sonstige Zeichen</u>	<u>Absolute Anzahl</u>	<u>Prozentualer Anteil</u>
Nausea	3	7,1%
Schwindel	17	40,5%
Gewichtszunahme	22	52,4%
Gesamt	42	100%

3.1.7 Größenangaben aus der Endosonographie

Der endosonographisch bestimmte maximale Durchmesser der 63 symptomatisch gewordenen Insulinome hatte eine Spannweite von 6,0 bis 74,6 mm. Die durchschnittliche Tumorgroße lag bei $19,0 \text{ mm} \pm 11,0 \text{ mm}$ (95% Konfidenzintervall des Mittelwerts: 16,2 – 21,8 mm). Das aus den Durchmessern der EUS berechnete Volumen lag zwischen 0,1 und $217,4 \text{ cm}^3$. Das durchschnittliche Volumen ergab einen Wert von $7,9 \text{ cm}^3 \pm 29,2 \text{ cm}^3$ (95% Konfidenzintervall des Mittelwerts: 0,4 – $15,4 \text{ cm}^3$), der Median lag bei $1,4 \text{ cm}^3$. Die Größenangaben 6,6 mm bzw. $0,1 \text{ cm}^3$ entsprachen in diesem Zusammenhang der 2,5. Perzentile. Bei zwei der symptomatisch gewordenen Insulinome konnten keine Aussagen über die endosonographisch bestimmten Größenangaben getroffen werden, da darüber die Dokumentation in den vorliegenden Akten fehlte und aufgrund fehlender Größenangaben aus der Pathologie kein Schätzwert mittels des Faktors 1,07 (siehe Kapitel 2.2) berechnet werden konnte.

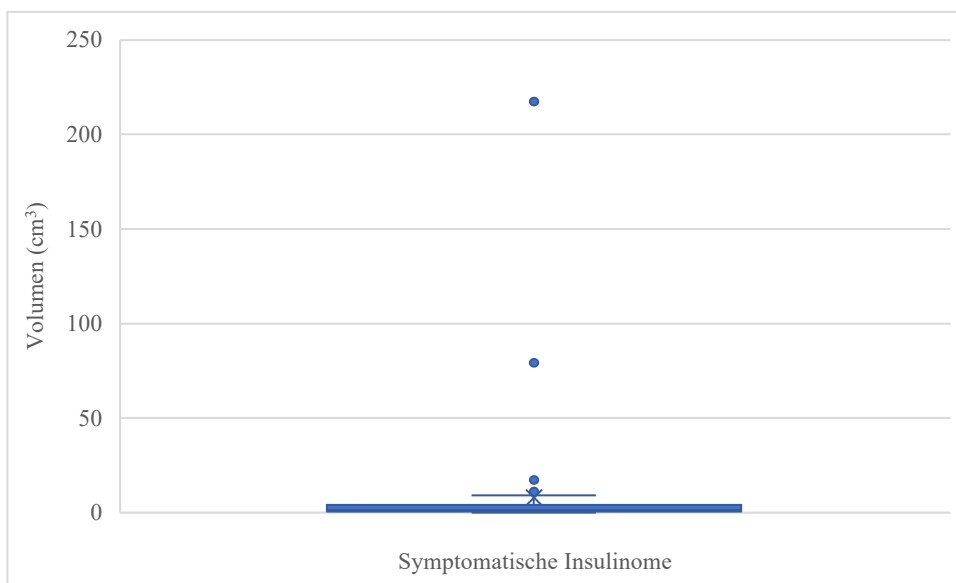


Abbildung 5: Verteilung der Volumina der symptomatischen Insulinome

Die folgende Abbildung präsentiert die Verteilung der Volumina der symptomatischen Insulinome, abzüglich der zwei überdurchschnittlich großen Ausreißer.

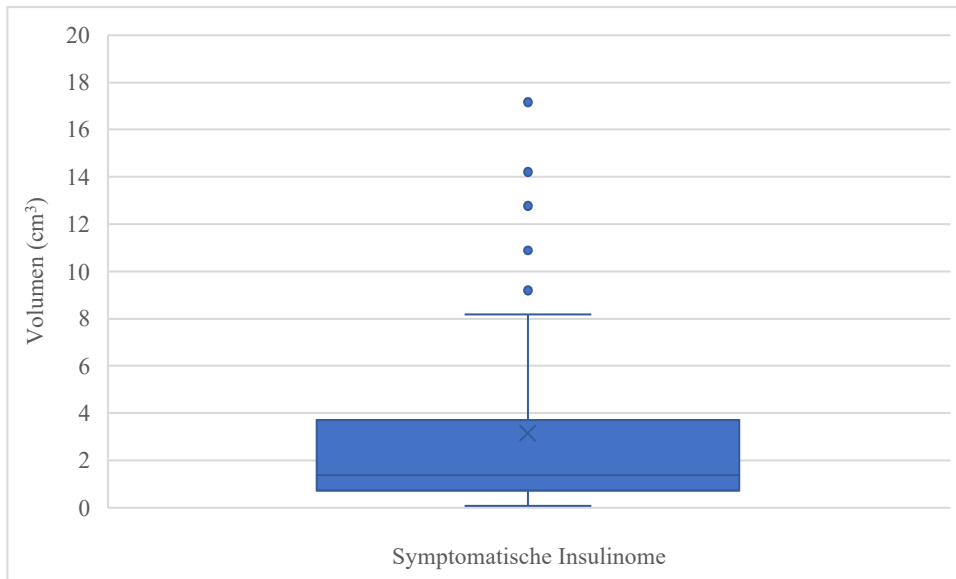


Abbildung 6: Verteilung der Volumina der symptomatischen Insulinome, abzüglich der zwei überdurchschnittlich großen Ausreißer

Im Vergleich dazu lag der Mittelwert der endosonographisch bestimmten maximalen Durchmesser der drei Zufallsbefunde bei $17,7 \text{ mm} \pm 2,1 \text{ mm}$ (95% Konfidenzintervall des Mittelwerts: $12,5 - 22,9 \text{ mm}$). Die Berechnung der endosonographischen Durchmesser erfolgte hierbei gemäß der Formel aus dem Methodenteil (siehe Kapitel 2.2). Der Durchschnitt der aus den Durchmessern berechneten Volumina lag bei $3,0 \text{ cm}^3$ (95% Konfidenzintervall des Mittelwerts: $0,3 - 5,7 \text{ cm}^3$). Das durchschnittliche Volumen und der mittlere maximale Durchmesser der symptomatischen Insulinome waren hierbei nicht signifikant höher als die Werte der Zufallsbefunde ($p=0,772$ und $p=0,833$).

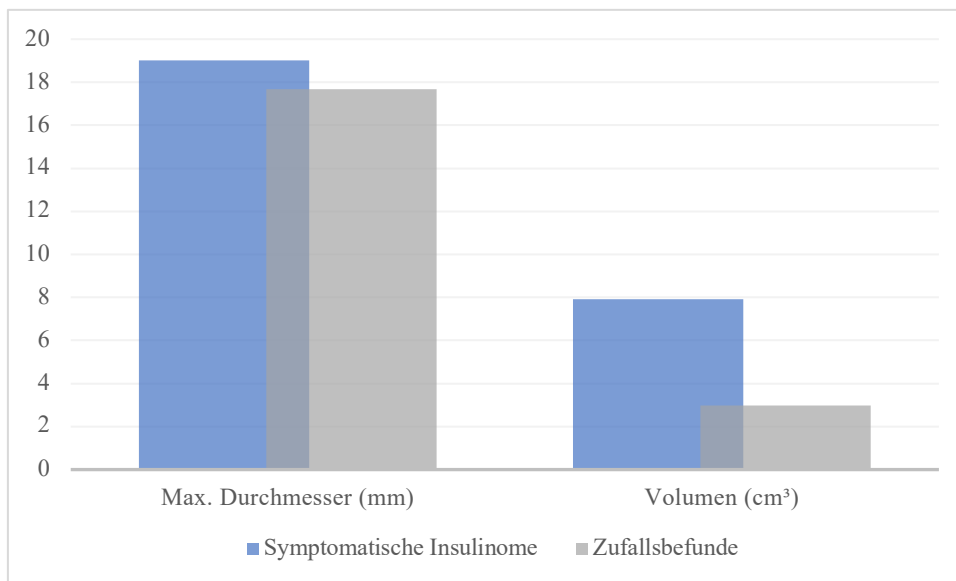


Abbildung 7: Vergleich der mittleren Größenangaben der symptomatischen Insulinome und der Zufallsbefunde

Der maximale Durchmesser der Insulinome aller Patientinnen lag im Durchschnitt bei $18,7 \text{ mm}$ (95% Konfidenzintervall des Mittelwerts: $15,0 - 22,4 \text{ mm}$), der Mittelwert der Volumina belief sich auf $8,4 \text{ cm}^3$ (95% Konfidenzintervall des Mittelwerts: $-2,8 - 19,6 \text{ cm}^3$). Das berechnete Konfidenzintervall ist sehr breit und schließt auch den negativen Bereich mit ein. Grund dafür kann u.a. der, statistisch gesehen, kleine Stichprobenumfang und die große Streuung der Messwerte sein. Dieser Effekt zeigte sich im Folgenden bei multiplen weiteren Konfidenzintervallen.

Vergleichend dazu ergab der durchschnittliche maximale Durchmesser der Neoplasien bei Patienten männlichen Geschlechts 19,4 mm (95% Konfidenzintervall des Mittelwerts: 15,3 – 23,4 mm) und das mittlere Volumen lag bei 7,0 cm³ (95% Konfidenzintervall des Mittelwerts: 0,1 – 13,12 cm³). Es ergaben sich beim Vergleich der Mittelwerte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (p=0,817 und p=0,810).

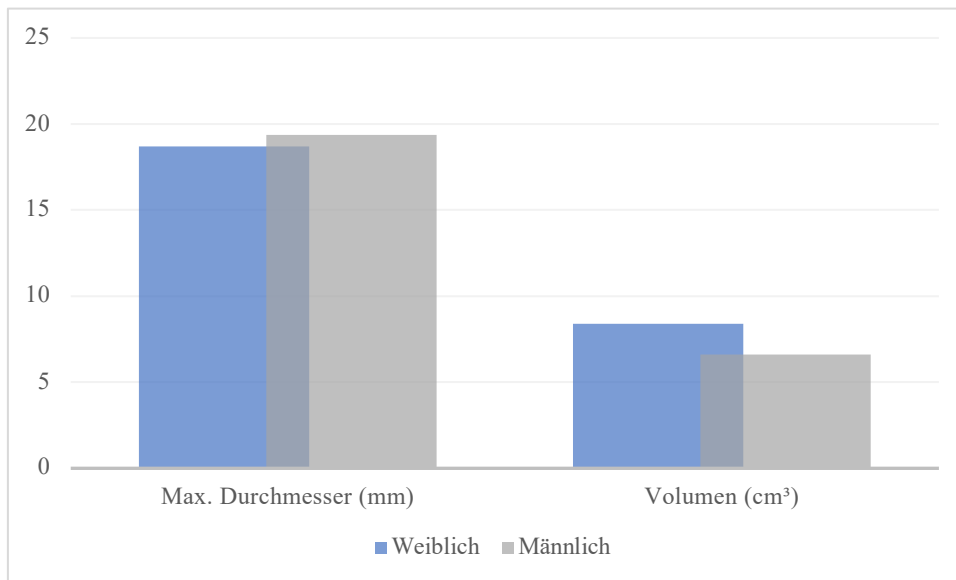


Abbildung 8: Vergleich der mittleren Größenangaben der weiblichen und männlichen Insulinompatienten

In Bezug auf den tiefsten vordokumentierten BZ, den tiefsten absolut gemessenen BZ, den BZ bei Abbruch, die Dauer bis zum Abbruch und die Insulin-, C-Peptid- und Proinsulin-Werte bei Abbruch des Hungerversuchs sowie bei tiefstem gemessenen BZ ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen über- und unterdurchschnittlich großen, symptomatischen Insulinomen. Ebenso zeigten die gegenregulatorischen Hormone keine signifikanten Unterschiede in den zwei Gruppen, bis auf die GH-Konzentration bei Abbruch des Hungerversuchs, die bei unterdurchschnittlich großen Insulinomen signifikant höher war als bei überdurchschnittlich großen Neoplasien (p=0,036).

Tabelle 13: Vergleich der mittleren Laborwerte der über- und unterdurchschnittlich großen symptomatischen Insulinome

	<u>Volumen</u> des Insulinoms ≥ 7,9 cm ³	<u>95%</u> <u>Konfidenz-</u> <u>intervall des</u> <u>MW</u>	<u>Volumen</u> des Insulinoms < 7,9 cm ³	<u>95%</u> <u>Konfidenz-</u> <u>intervall des</u> <u>MW</u>	<u>p-Wert</u>
MW tiefster vordokumentierter BZ (mg/dl)	32,3	21,2 – 43,4	33,5	30,5 – 36,4	0,757
MW tiefster gemessener BZ (mg/dl)	33,8	29,7 – 37,8	31,7	29,4 – 33,9	0,482
MW BZ bei Abbruch (mg/dl)	35,7	30,4 – 41,0	33,4	30,8 – 36,0	0,488
MW Dauer bis Abbruch (h)	15,1	-2,6 – 32,8	16,3	11,9 – 20,6	0,857
MW Insulin bei tiefstem BZ (µU/ml)	62,4	10,1 – 114,8	23,9	15,8 – 32,0	0,128
MW Insulin bei Abbruch (µU/ml)	66,5	5,5 – 127,5	22,0	14,9 – 29,1	0,126
MW C-Peptid bei tiefstem BZ (µg/l)	4,1	1,4 – 6,7	3,3	2,5 – 4,0	0,433
MW C-Peptid bei Abbruch (µg/l)	4,4	1,2 – 7,5	3,1	2,4 – 3,9	0,235
MW Proinsulin bei tiefstem BZ (pmol/l)	124,7	-42,8 – 292,3	108,7	35,2 – 182,2	0,857
MW Proinsulin bei Abbruch (pmol/l)	59,1	7,9 – 110,2	90,3	13,6 – 167,1	0,731
MW Cortisol bei Abbruch (µg/l)	129,8	66,5 – 193,1	128,6	107,9 – 149,3	0,968
MW Glucagon bei Abbruch (pg/ml)	59,0	-	54,4	38,5 – 70,2	0,836
MW Adrenalin bei Abbruch (pg/ml)	88,6	14,4 – 162,8	155,0	107,1 – 203,0	0,284
MW GH bei Abbruch (ng/ml)	1,6	-0,1 – 3,3	4,1	2,2 – 5,9	0,036
MW ACTH bei Abbruch (pg/ml)	27,0	12,3 – 41,8	31,9	23,0 – 40,9	0,680

Darüber hinaus ergaben sich in Zusammenhang mit den oben genannten Parametern zwischen über und unter dem Median liegenden Volumina der symptomatischen Insulinome keine signifikanten Unterschiede. Einzig die Insulinkonzentration bei Abbruch des Hungerversuchs war bei $\geq 1,4 \text{ cm}^3$ großen Insulinomen signifikant höher als bei $< 1,4 \text{ cm}^3$ großen Tumoren ($p=0,013$).

Tabelle 14: Vergleich der mittleren Laborwerte der symptomatischen Insulinome mit über und unter dem Median liegenden Volumina

	<u>Volumen</u> des Insulinoms <u>$\geq 1,4 \text{ cm}^3$</u>	<u>95%</u> <u>Konfidenz-</u> <u>intervall des</u> <u>MW</u>	<u>Volumen</u> des Insulinoms <u>$< 1,4 \text{ cm}^3$</u>	<u>95%</u> <u>Konfidenz-</u> <u>intervall des</u> <u>MW</u>	<u>p-Wert</u>
MW tiefster vordokumentierter BZ (mg/dl)	33,3	28,8 – 37,9	33,2	29,5 – 37,0	0,975
MW tiefster gemessener BZ (mg/dl)	33,0	30,0 – 35,9	31,0	28,1 – 33,8	0,310
MW BZ bei Abbruch (mg/dl)	34,0	30,5 – 37,5	33,4	30,2 – 36,6	0,808
MW Dauer bis Abbruch (h)	17,0	10,0 – 24,1	15,2	10,8 – 19,6	0,657
MW Insulin bei tiefstem BZ ($\mu\text{U/ml}$)	37,0	21,1 – 52,9	21,4	9,0 – 33,7	0,128
MW Insulin bei Abbruch ($\mu\text{U/ml}$)	39,0	21,4 – 56,6	15,5	10,5 – 20,5	0,013
MW C-Peptid bei tiefstem BZ ($\mu\text{g/l}$)	3,5	2,4 – 4,6	3,2	2,2 – 4,3	0,718
MW C-Peptid bei Abbruch ($\mu\text{g/l}$)	3,7	2,5 – 4,9	2,8	2,1 – 3,4	0,171
MW Proinsulin bei tiefstem BZ (pmol/l)	121,0	22,1 – 219,9	96,2	20,7 – 171,8	0,708
MW Proinsulin bei Abbruch (pmol/l)	103,0	-0,7 – 206,6	55,3	31,2 – 79,4	0,480
MW Cortisol bei Abbruch ($\mu\text{g/l}$)	132,0	105,7 – 158,4	125,0	95,7 – 154,3	0,711
MW Glucagon bei Abbruch (pg/ml)	61,6	37,7 – 85,4	44,8	33,1 – 56,4	0,197
MW Adrenalin bei Abbruch (pg/ml)	139,2	87,2 – 191,2	158,3	72,6 – 243,9	0,665
MW GH bei Abbruch (ng/ml)	4,2	2,1 – 6,3	2,9	0,0 – 5,7	0,403
MW ACTH bei Abbruch (pg/ml)	29,2	19,8 – 38,6	34,1	19,6 – 48,5	0,540

Bei Gegenüberstellung des unteren ($\leq 0,77 \text{ cm}^3$) und oberen ($\geq 4,19 \text{ cm}^3$) Quartils der Volumina der symptomatisch gewordenen Insulinome ergaben sich für das obere Viertel signifikant höhere Insulinkonzentrationen bei Abbruch des Hungerversuchs ($p=0,039$) und tiefstem gemessenen BZ ($p=0,027$). Bezogen auf alle anderen Vergleichsparameter waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festzustellen.

Tabelle 15: Vergleich der mittleren Laborwerte der symptomatischen Insulinome mit Volumina im oberen und unteren Quartil

	<u>Volumen</u> des Insulinoms $\leq 0,77 \text{ cm}^3$	<u>95%</u> <u>Konfidenz-</u> <u>intervall des</u> <u>MW</u>	<u>Volumen</u> des Insulinoms $\geq 4,19 \text{ cm}^3$	<u>95%</u> <u>Konfidenz-</u> <u>intervall des</u> <u>MW</u>	<u>p-Wert</u>
MW tiefster vordokumentierter BZ (mg/dl)	34,0	28,0 – 39,8	32,0	25,0 – 38,8	0,635
MW tiefster gemessener BZ (mg/dl)	31,3	26,4 – 36,2	33,1	28,7 – 37,5	0,548
MW BZ bei Abbruch (mg/dl)	35,3	30,2 – 40,5	33,5	28,3 – 38,7	0,582
MW Dauer bis Abbruch (h)	15,8	10,2 – 21,3	11,0	3,8 – 18,3	0,267
MW Insulin bei tiefstem BZ ($\mu\text{U/ml}$)	12,0	7,3 – 16,6	46,2	16,6 – 75,7	0,027
MW Insulin bei Abbruch ($\mu\text{U/ml}$)	13,3	7,5 – 19,1	50,0	15,7 – 84,4	0,039
MW C-Peptid bei tiefstem BZ ($\mu\text{g/l}$)	2,5	1,7 – 3,4	3,8	2,1 – 5,5	0,167
MW C-Peptid bei Abbruch ($\mu\text{g/l}$)	2,5	1,7 – 3,2	4,1	2,1 – 6,1	0,124
MW Proinsulin bei tiefstem BZ (pmol/l)	53,6	11,4 – 95,8	176,9	-14,1 – 367,9	0,242
MW Proinsulin bei Abbruch (pmol/l)	55,2	21,4 – 89,1	154,6	-73,9 – 383,2	0,398
MW Cortisol bei Abbruch ($\mu\text{g/l}$)	132,4	79,7 – 185,1	137,5	87,1 – 187,9	0,876
MW Glucagon bei Abbruch (pg/ml)	44,8	33,1 – 56,4	55,2	6,9 – 103,5	0,155
MW Adrenalin bei Abbruch (pg/ml)	190,0	46,6 – 333,4	133,6	62,0 – 205,2	0,361
MW GH bei Abbruch (ng/ml)	3,2	-1,5 – 7,9	3,0	0,6 – 5,5	0,936
MW ACTH bei Abbruch (pg/ml)	38,4	14,5 – 62,4	34,3	17,0 – 51,6	0,755

Eine einfache lineare Regression mit der Insulinkonzentration bei Abbruch des Hungerversuchs als die abhängige und Volumen der symptomatischen Insulinome als die erklärende Variable war signifikant; $F(1,44) = 12,00$, $p=0,001$. 21,4% der Varianz der Insulinkonzentration bei Abbruch des Hungerversuchs konnte mit der Variable Volumen erklärt werden. Der Regressionskoeffizient lag bei 3,66 und war mit $p=0,001$ signifikant.

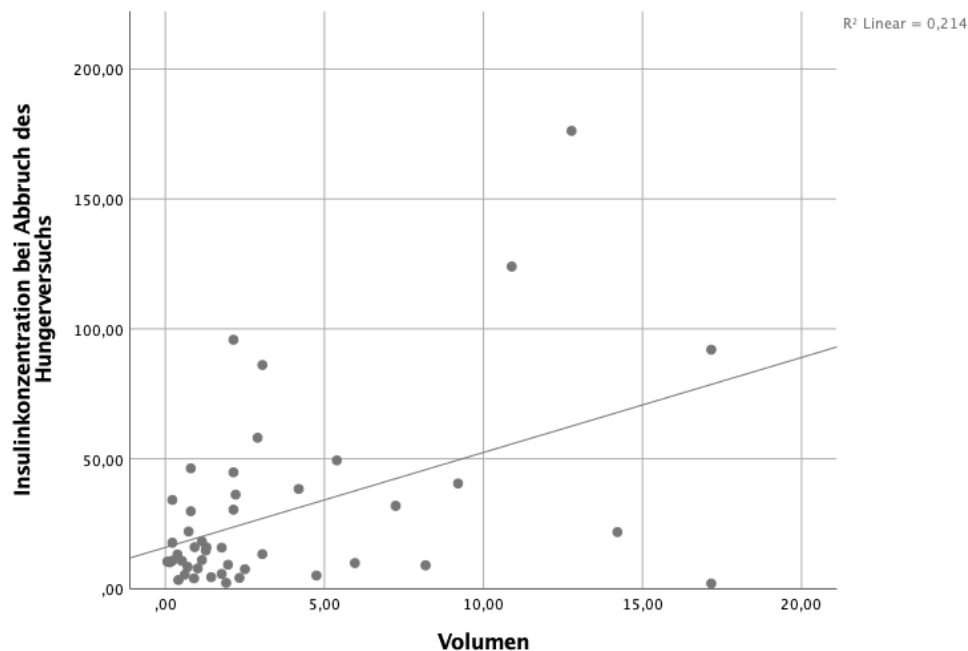


Abbildung 9: Einfache lineare Regression des Volumens der symptomatischen Insulinome und der Insulinkonzentration bei Abbruch des Hungerversuchs

Alle weiteren Regressionsanalysen mit Volumen als die erklärende Variable und mit tiefstem vordokumentiertem BZ, tiefstem absolut gemessenem BZ, BZ bei Abbruch, Dauer bis zum Abbruch, C-Peptid- und Proinsulinkonzentrationen bei Abbruch des Hungerversuchs sowie bei tiefstem gemessenen BZ, Insulinkonzentrationen bei tiefstem gemessenen BZ und gegenregulatorischen Hormonen am Ende des Hungerversuchs als die abhängigen Variablen, ergaben keine signifikanten Zusammenhänge.

Zusätzlich wurde eine Gegenüberstellung der maximalen Durchmesser und Volumenangaben aus der EUS von benignen und malignen Insulinomen vollzogen. Es ergab sich ein durchschnittlicher maximaler Durchmesser von 16,8 mm und ein durchschnittliches Volumen von 2,6 cm³ für die 57 benignen Insulinome. Der maximale Durchmesser der malignen Insulinome (n=7) hatte im Vergleich dazu einen Mittelwert von 36,4 mm und das durchschnittliche Volumen lag bei 49,3 cm³. Bei zwei der malignen Insulinome fehlten die Größenangaben aus der Endosonographie, weshalb sie nicht mit in die Auswertung einfließen. Das durchschnittliche Volumen und der mittlere maximale Durchmesser der malignen Insulinome waren hierbei nicht signifikant höher als die der benignen Insulinome (p=0,167 und p=0,051).

Tabelle 16: Vergleich der mittleren Größenangaben der benignen und malignen Insulinome

	<u>Benigne Insulinome</u>	<u>95% KI des MW</u>	<u>Maligne Insulinome</u>	<u>95% KI des MW</u>	<u>p-Wert</u>
MW maximaler Durchmesser EUS (mm)	16,8	15,2 – 18,5	36,4	16,7 – 56,1	0,051
MW Volumen EUS (cm ³)	2,6	1,7 – 3,4	49,3	-23,5 – 122,1	0,167

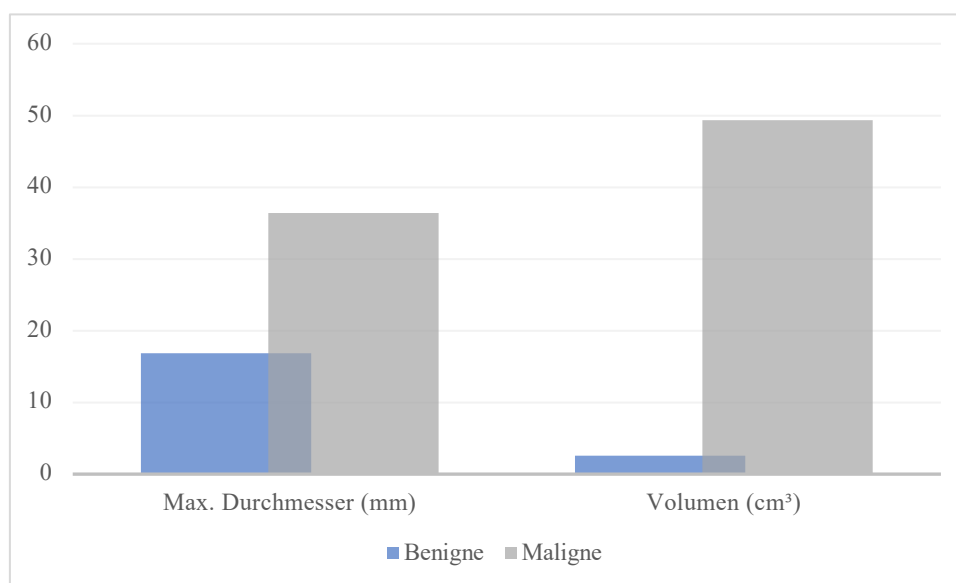


Abbildung 10: Vergleich der mittleren Größenangaben der benignen und malignen Insulinome

3.1.8 Echogenität

Die in den endosonographischen Befunden dokumentierte Echogenität der benignen Insulinome verteilte sich wie folgt: bei 45,6% (n=26) zeigte sich ein homogen hypoechogener Befund, bei 10,5% (n=6) zeigten sich die Tumore homogen isoechogen und bei 5,3% (n=3) fiel der Befund homogen hyperechogen aus. Des Weiteren stellten sich 28,1% (n=16) der benignen Insulinome in der EUS inhomogen dar. Bei 10,5% (n=6) der benignen Insulinome konnte die Echogenität nicht beurteilt werden, da die systematische Dokumentation darüber in den vorliegenden Akten fehlte. Unter den endosonographisch untersuchten malignen Insulinomen fiel der Befund zu 100% inhomogen aus.

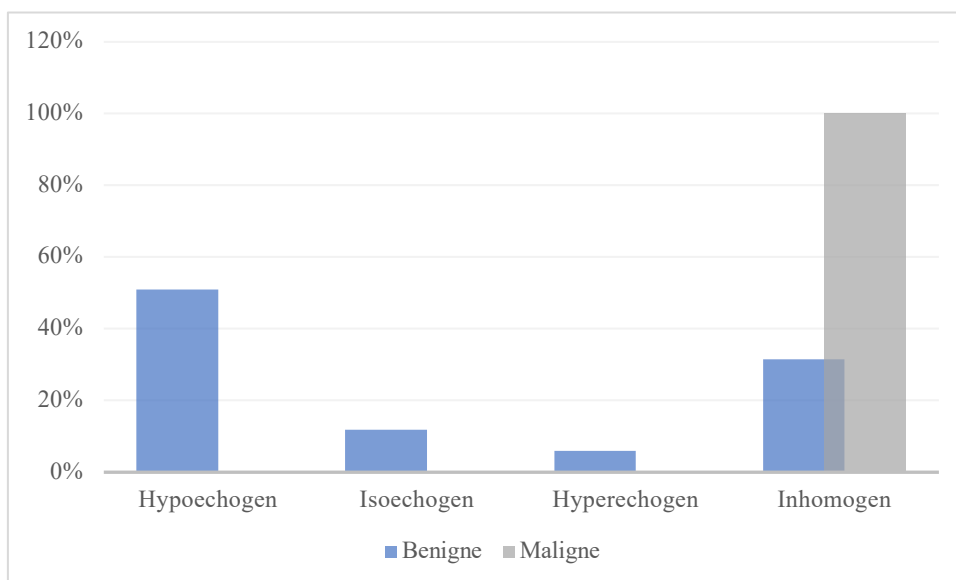


Abbildung 11: Verteilung der Echogenitätsmuster der benignen und malignen Insulinome

3.1.9 Größenangaben aus bildgebenden Verfahren

Die diagnostisch erhobenen durchschnittlichen Größenangaben aus den bildgebenden Verfahren wurden zum Vergleich in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 17: Vergleich der mittleren Größenangaben der Insulinome aus den unterschiedlichen bildgebenden Verfahren

<u>Bildgebende Verfahren</u>	<u>Absolute</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>95% KI des MW</u>
	<u>Anzahl</u>		
Max. Durchmesser EUS (mm)	64	19,0	16,3 – 21,6
Max. Durchmesser CT (mm)	25	17,7	14,5 – 20,9
Max. Durchmesser MRT (mm)	16	17,0	13,5 – 20,4
Max. Durchmesser Sonographie (mm)	14	16,3	12,9 – 19,3
Max. Durchmesser Pathologie (mm)	57	17,7	15,0 – 20,5

3.1.10 Ki-67-Proliferationsindex

Des Weiteren wurde der maximale Ki-67-Proliferationsindex aus den vorliegenden Pathologie-Befunden nach Operation dokumentiert. Es ergab sich ein Mittelwert von 2,4% (n=43, fehlend n=14, 95% KI des Mittelwerts: 1,7 – 3,1%) für die benignen und von 21,4% (n=8, fehlend n=1, 95% KI des Mittelwerts: 0,1 – 42,7%) für die malignen Insulinome. Hierbei war der durchschnittliche maximale Ki-67-Proliferationsmarker der malignen Befunde nicht signifikant höher als der der benignen (p=0,730).

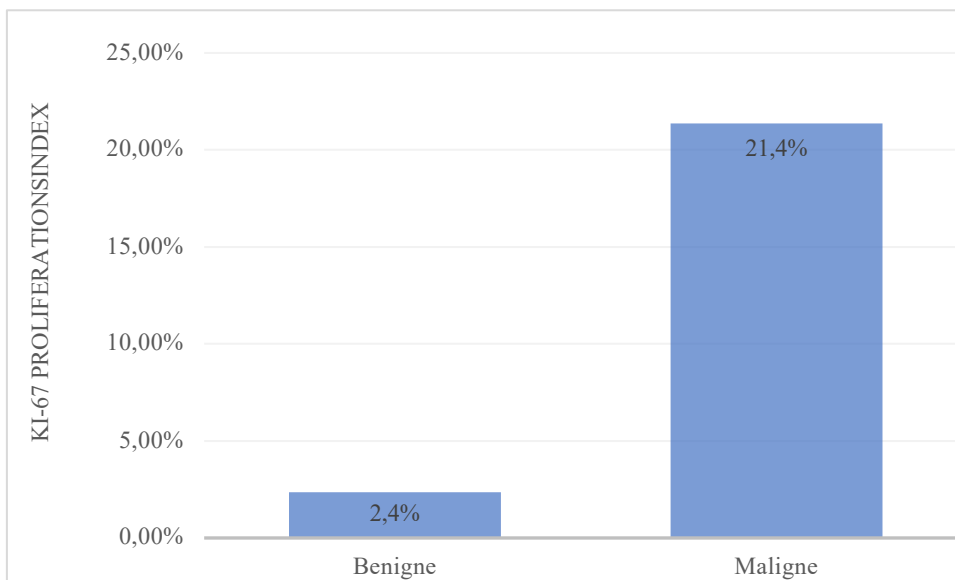


Abbildung 12: Vergleich des mittleren Ki-67-Proliferationsindex der benignen und malignen Insulinome

Der Mittelwert des maximalen Ki-67-Proliferationsindex der symptomatischen Insulinome lag bei 5,5% (95% KI des Mittelwerts: 2,0 – 9,1%) und der durchschnittliche Wert der Zufallsbefunde ergab 2,3% (95% KI des Mittelwerts: -0,5 – 5,2%). Dabei waren die Durchschnittswerte der symptomatischen Insulinome nicht signifikant höher als die der Zufallsbefunde ($p=0,658$).

3.1.11 Tiefster vordokumentierter Blutzucker

Der tiefste vordokumentierte Blutzucker der Patientinnen und Patienten mit symptomatisch gewordenen Insulinomen lag im Durchschnitt bei $33,3 \text{ mg/dl} \pm 10,1 \text{ mg/dl}$ (95% KI des Mittelwerts: 30,4 – 36,1 mg/dl), mit einem Median von 33 mg/dl. Die Spannweite ergab 41 mg/dl mit einem Minimum von 10 mg/dl und einem Maximum von 51 mg/dl. Dabei fehlte bei 12 Tumoren die systematische Dokumentation des tiefsten vordokumentierten Blutzuckers in den vorliegenden Akten. Verglichen damit lag der Mittelwert der tiefsten vordokumentierten Blutzucker im Zusammenhang mit den drei Zufallsbefunden bei $89,5 \text{ mg/dl} \pm 0,7 \text{ mg/dl}$ (95% KI des Mittelwerts: 83,2 – 95,9 mg/dl), wobei bei einem Zufallsbefund der Wert in den vorliegenden Akten nicht dokumentiert worden war. Der Median ergab ebenfalls 89,5 mg/dl und die Spannweite betrug 1 mg/dl (89 – 90 mg/dl). Hierbei war der Mittelwert der symptomatischen Insulinome hochsignifikant tiefer als der der Zufallsbefunde ($p=0,000$).

Außerdem wurden die vordokumentierten Blutzucker der Patientinnen und Patienten mit benignen und malignen Insulinomen verglichen und es ergaben sich folgende Werte: bei jenen mit benignen Tumoren lag der Mittelwert bei 35,8 mg/dl \pm 14,9 mg/dl (95% KI des Mittelwerts: 31,5 – 40,1 mg/dl) und der mittlere Blutzucker der Patientinnen und Patienten mit malignen Insulinomen ergab 31,6 mg/dl \pm 12,3 mg/dl (95% KI des Mittelwerts: 16,4 – 46,8 mg/dl). Hierbei war der Mittelwert der Patientinnen und Patienten mit benignen Insulinomen nicht signifikant höher als jener mit malignen Insulinomen ($p=0,548$). Es fehlte bei 9 benignen und 4 malignen Insulinomen die systematische Dokumentation des tiefsten vordokumentierten Blutzuckers in den vorliegenden Akten.

3.1.12 Vergleich der Laborwerte der symptomatischen Insulinome und Zufallsbefunde

Unter den Patientinnen und Patienten, deren Insulinome aufgrund ihrer Symptomatik diagnostiziert wurden, verteilten sich die tiefsten gemessenen Nüchternblutzucker auf folgende Gruppen:

Tabelle 18: Gruppenverteilung der symptomatischen Insulinome, bezogen auf den tiefsten gemessenen Nüchternblutzucker

<u>Gruppeneinteilung</u>	<u>Absolute Anzahl</u>	<u>Prozentualer Anteil</u>
Gruppe 1 (≥ 46 mg/dl)	3	4,8
Gruppe 2 (41 - 45 mg/dl)	6	9,5
Gruppe 3 (≤ 40 mg/dl)	53	84,1
Gültig	62	98,4
Fehlend	1	1,6
Gesamt	63	100

Der absolut gemessene Wert lag im Durchschnitt bei 32 mg/dl \pm 7,9 mg/dl (95% KI des Mittelwerts: 30,0 – 34,0 mg/dl). Die bei tiefstem gemessenen Nüchternblutzucker dokumentierten Werte für Insulin, Proinsulin und C-Peptid ergaben im Durchschnitt folgende Ergebnisse: Insulin 30,6 μ U/ml (95% KI des MW: 20,5 – 40,8 μ U/ml),

Proinsulin 111,3 pmol/l (95% KI des MW: 48,7 – 173,9 pmol/l) und C-Peptid 3,5 µg/l (95% KI des MW: 2,7 – 4,2 µg/l). Der Mittelwert für den Insulin-Glucose-Quotienten lag bei 0,97 (95% KI des MW: 0,7 – 1,3). Bei 11 Insulinomen konnten weder die Insulinkonzentration noch der Insulin-Glucose-Quotient erhoben werden, bei 14 Tumoren fehlte die C-Peptid-Konzentration in den vorliegenden Akten und bei 24 Tumoren konnte die Proinsulinkonzentration nicht erhoben werden, da die Dokumentation darüber in den Patientenakten fehlte.

Eine Subgruppenanalyse mit den nach dem 22.12.2005 in Marburg diagnostizierten, symptomatischen Insulinomen, das heißt nach Umstellung der C-Peptid- und Insulin-Messmethodik auf CLIA, ergab für die symptomatischen Insulinome bei tiefstem gemessenen Nüchternblutzucker folgende mittlere Hormonkonzentrationen: Insulin 30,2 µU/ml (95% KI des MW: 19,2 – 41,3 µU/ml) und C-Peptid 3,5 µg/l (95% KI des MW: 2,5 – 4,5 µg/l).

Bezogen auf die Blutzuckerwerte, die bei Abbruch des Hungerversuchs gemessen wurden, ergab sich für die Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Insulinomen folgende Gruppeneinteilung:

Tabelle 19: Gruppenverteilung der symptomatischen Insulinome, bezogen auf den Blutzucker bei Abbruch des Hungerversuchs

<u>Gruppeneinteilung</u>	<u>Absolute Anzahl</u>	<u>Prozentualer Anteil</u>
Gruppe 1 (≥ 46 mg/dl)	3	4,8
Gruppe 2 (41 - 45 mg/dl)	9	14,3
Gruppe 3 (≤ 40 mg/dl)	39	61,9
Gültig	51	81
Fehlend	12	19
Gesamt	63	100

Hierbei lag der Mittelwert der absolut gemessenen Blutzuckerwerte bei 33,5 mg/dl \pm 8,2 mg/dl (95% KI des MW: 31,2 – 35,8 mg/dl). Die bei Abbruch des Hungerversuchs gemessenen Konzentrationen für Insulin, Proinsulin und C-Peptid hatten folgende Mittelwerte: Insulin 29,5 µU/ml (95% KI des MW: 19,2 – 39,9 µU/ml), Proinsulin 86,4

pmol/l (95% KI des MW: 23,6 – 149,3 pmol/l) und C-Peptid 3,4 µg/l (95% KI des MW: 2,7 – 4,2 µg/l). Die durchschnittliche Dauer bis zum Abbruch des Hungerversuchs lag bei 16,7 Stunden (95% KI des MW: 12,5 – 20,9 Stunden), mit einer Spannweite von minimal einer bis maximal 72 Stunden. Diesbezüglich fehlte bei 16 Insulinomen die Dokumentation der Insulinkonzentration in den vorliegenden Akten, bei 18 Tumoren konnte die C-Peptid-Konzentration nicht erhoben werden und bei 29 Insulinomen fehlte die Konzentration von Proinsulin in den Befunden. Zusätzlich wurde bei 9 Tumoren die Dauer bis zum Abbruch des Hungerversuchs nicht systematisch in den Patientenakten dokumentiert.

Eine Subgruppenanalyse ab dem 22.12.2005 belief sich bei symptomatischen Insulinomen bei Abbruch des Hungerversuchs auf folgende durchschnittliche Ergebnisse: Insulin 28,4 µU/ml (95% KI des MW: 16,9 – 39,9 µU/ml) und C-Peptid 3,5 µg/l (95% KI des MW: 2,5 – 4,6 µg/l).

Die folgende Tabelle fasst die Mittelwerte der gegenregulatorischen Hormone zusammen, die bei Abbruch des Hungerversuchs protokolliert wurden:

Tabelle 20: Mittlere Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone der symptomatischen Insulinome bei Abbruch des Hungerversuchs

<u>Gegenregulatorische Hormone</u>	<u>Absolute Anzahl</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>95% KI des MW</u>
Cortisol (µg/l)	44	126,9	108,2 – 145,7
Glucagon (pg/ml)	10	54,8	40,9 – 68,8
Adrenalin (pg/ml)	30	146,2	103,8 – 188,6
GH (ng/ml)	35	3,6	2,0 – 5,2
ACTH (pg/ml)	39	31,3	23,4 – 39,2

Aufgrund der unerwarteten Diagnose der Zufallsbefunde wurde hier kein Hungerversuch durchgeführt und es fehlten somit die Dokumentationen der einzelnen Blutzuckerwerte und des Hungerversuchs.

3.1.13 Organhyperplasie der Nebennieren der symptomatischen Insulinome und Zufallsbefunde

Bei 19% (n=12) der Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Insulinomen stellte der Untersucher in der EUS, auf seiner subjektiven Einschätzung basierend, eine Organhyperplasie der Nebennieren fest, bei 65,1% (n=41) war keine Hyperplasie festzustellen und bei 15,9% (n=10) konnte aufgrund mangelnder Dokumentation keine Aussage über die Größe der Nebennieren gemacht werden. Bezogen auf die Höhe der gegenregulatorischen Hormone bei Abbruch des Hungerversuchs ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen hyperplastischen und normal großen Nebennieren.

Tabelle 21: Vergleich der mittleren Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone der Patientinnen und Patienten mit oder ohne Nebennieren-Hyperplasie bei Abbruch des Hungerversuchs

<u>Gegenregulatorische Hormone</u>	<u>Hyperplastische NN</u>	<u>Normal große NN</u>	<u>p-Wert</u>
MW Cortisol bei Abbruch (µg/l)	156,4	117,5	0,085
MW Glucagon bei Abbruch (pg/ml)	42,1	58,0	0,330
MW Adrenalin bei Abbruch (pg/ml)	144,8	146,7	0,968
MW GH bei Abbruch (ng/ml)	3,9	3,8	0,970
MW ACTH bei Abbruch (pg/ml)	33,6	29,9	0,704

3.1.14 Vergleich der Laborwerte der benignen und malignen Insulinome

Unter den Patientinnen und Patienten mit benignen Insulinomen verteilten sich die tiefsten gemessenen Nüchternblutzucker folgendermaßen: 5,3% (n=3) ≥ 46 mg/dl, 10,5% (n=6) 41 - 45 mg/dl, 80,7% (n=46) ≤ 40 mg/dl und bei 3,5% (n=2) fehlten die Werte in der Dokumentation. Die Gruppenverteilung der tiefsten gemessenen Nüchternblutzucker in Bezug auf die Patientinnen und Patienten mit malignen Insulinomen fiel wie folgt aus: 0% (n=0) ≥ 46 mg/dl, 11,1% (n=1) 41 - 45 mg/dl, 77,8% (n=7) ≤ 40 mg/dl und bei 11,1% (n=1) fehlten die Werte.

Tabelle 22: Vergleich der Gruppenverteilung der benignen und malignen Insulinome, bezogen auf den tiefsten gemessenen Nüchternblutzucker

<u>Gruppeneinteilung</u>	<u>Benigne Insulinome</u>		<u>Maligne Insulinome</u>	
	Absoluter Anteil	Prozentualer Anteil	Absoluter Anteil	Prozentualer Anteil
Gruppe 1 (≥ 46 mg/dl)	3	5,3	1	11,1
Gruppe 2 (41 - 45 mg/dl)	6	10,5	0	0
Gruppe 3 (≤ 40 mg/dl)	46	80,7	7	77,8
Gültig	55	96,5	8	88,9
Fehlend	2	3,5	1	11,1
Gesamt	57	100	9	100

Die folgende Tabelle fasst den absolut gemessenen tiefsten Nüchternblutzucker und die damit verbundenen Insulin-, C-Peptid- und Proinsulinkonzentrationen der beiden Gruppen zusammen:

Tabelle 23: Vergleich der mittleren Laborwerte der benignen und malignen Insulinome bei tiefstem gemessenen Nüchternblutzucker

	<u>MW der</u> <u>benigen</u> <u>Insulinome</u>	<u>95% KI</u> <u>des MW</u>	<u>MW der</u> <u>malignen</u> <u>Insulinome</u>	<u>95% KI</u> <u>des MW</u>	<u>p-Wert</u>
Tiefster gemessener Nüchternblutzucker (mg/dl)	32,4	29,7 – 35,1	35,0	28,7 – 41,3	0,484
Insulin bei tiefstem BZ (µU/ml)	23,0	15,9 – 30,1	89,1	25,0 – 153,2	0,045
C-Peptid bei tiefstem BZ (µg/l)	3,1	2,4 – 3,7	7,4	2,6 – 12,1	0,066
Proinsulin bei tiefstem BZ (pmol/l)	89,3	25,4 – 153,1	261,2	-4,2 – 526,6	0,062
IGQ	0,7	0,5 – 0,9	2,8	0,9 – 4,8	0,041
Tiefster gemessener BZ/Vol. ($\frac{mg}{dl}$)	42,3	24,7 – 59,8	10,8	-7,9 – 29,5	0,245
Insulin/Vol. ($\frac{\mu U}{ml}$)	20,9	12,3 – 29,6	38,2	-53,7 – 130,1	0,301
C-Peptid/Vol. ($\frac{\mu g}{l}$)	3,7	1,9 – 5,5	3,6	-6,9 – 14,2	0,977
Proinsulin/Vol. ($\frac{pmol}{l}$)	68,3	37,2 – 99,4	166,1	-342,6 – 674,9	0,585

Hierbei waren die Mittelwerte des Insulins (p=0,045) und des Insulin-Glucose-Quotienten (p=0,041) bei Erkrankten mit malignen Insulinomen signifikant höher als die der Patientinnen und Patienten mit benignen Insulinomen. Bezogen auf den tiefsten gemessenen Blutzucker sowie die Konzentrationen für C-Peptid und Proinsulin konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Eine Subgruppenanalyse mit den nach dem 22.12.2005 in Marburg diagnostizierten symptomatischen, benignen Insulinomen ergab bei tiefstem gemessenen Nüchternblutzucker folgende Hormonkonzentrationen: Insulin 26,8 µU/ml (95% KI des MW: 15,3 – 38,2 µU/ml) und C-Peptid 3,1 µg/l (95% KI des MW: 2,2 – 4,0 µg/l). In Bezug auf die malignen Tumoren ergaben sich im Rahmen der Subgruppenanalyse folgende Mittelwerte: Insulin 53,8 µU/ml (95% KI des MW: 2,1 – 105,5 µU/ml) und C-Peptid 6,3 µg/l (95% KI des MW: 0,6 – 12,1 µg/l). Dabei war der Mittelwert der C-Peptid-Konzentration bei tiefstem gemessenen Nüchternblutzucker im Rahmen der Subgruppenanalyse bei Patientinnen und Patienten mit malignen Insulinomen signifikant höher als der der Erkrankten mit benignen Insulinomen ($p=0,022$). Bezogen auf die Insulinkonzentration konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen eruiert werden.

Die Blutzuckerwerte bei Abbruch des Hungerversuchs in Bezug auf die Patientinnen und Patienten mit benignen Insulinomen verteilten sich auf die unterschiedlichen Gruppen wie folgt: 5,3% ($n=3$) ≥ 46 mg/dl, 14% ($n=8$) 41 - 45 mg/dl, 63,2% ($n=36$) ≤ 40 mg/dl. Bei 17,5% ($n=10$) wurden keine Angaben zu den Blutzuckerwerten gemacht. Unter den Betroffenen mit malignen Insulinomen verteilten sich die Blutzuckerwerte bei Abbruch des Hungerversuchs auf folgende Weise: 11,1% ($n=1$) ≥ 46 mg/dl, 0% ($n=0$) 41 - 45 mg/dl, 33,3% ($n=3$) ≤ 40 mg/dl. Bei 55,6% ($n=5$) fehlte die Dokumentation der Werte.

Tabelle 24: Vergleich der Gruppenverteilung der benignen und malignen Insulinome, bezogen auf den Blutzucker bei Abbruch des Hungerversuchs

Gruppeneinteilung	Benigne Insulinome		Maligne Insulinome	
	Absoluter Anteil	Prozentualer Anteil	Absoluter Anteil	Prozentualer Anteil
Gruppe 1 (≥ 46 mg/dl)	3	5,3	0	0
Gruppe 2 (41 - 45 mg/dl)	8	14	1	11,1
Gruppe 3 (≤ 40 mg/dl)	36	63,2	3	33,3
Gültig	47	82,5	4	44,4
Fehlend	10	17,5	5	55,6
Gesamt	57	100	9	100

Eine übersichtliche Darstellung der absolut gemessenen Blutzuckerwerte bei Abbruch des Hungerversuchs, die Dauer bis zum Abbruch und die in diesem Zusammenhang dokumentierten Konzentrationen für Insulin, C-Peptid und Proinsulin der Patientinnen und Patienten mit benignen und malignen Insulinomen liefert die folgende Tabelle:

Tabelle 25: Vergleich der mittleren Laborwerte der benignen und malignen Insulinome bei Abbruch des Hungerversuchs

	<u>MW der benignen Insulinome</u>	<u>95% KI des MW</u>	<u>MW der malignen Insulinome</u>	<u>95% KI des MW</u>	<u>p-Wert</u>
Blutzucker bei Abbruch des Hungerversuchs (mg/dl)	33,6	31,1 – 36,0	32,5	19,7 – 45,3	0,805
Dauer bis zum Abbruch des Hungerversuchs (h)	16,5	12,3 – 20,7	19,8	-41,0 – 80,7	0,720
Insulin bei Abbruch des Hungerversuchs (µU/ml)	24,0	15,9 – 32,1	88,7	-14,9 – 192,3	0,140
C-Peptid bei Abbruch des Hungerversuchs (µg/l)	3,1	2,4 – 3,8	7,6	0,2 – 15,1	0,002
Proinsulin bei Abbruch des Hungerversuchs (pmol/l)	84,8	15,6 – 154,0	103,5	49,3 – 157,7	0,867
BZ bei Abbruch des Hungerversuchs/Vol. $(\frac{mg}{dl})$ $(\frac{cm^3}{cm^3})$	47,6	25,1 – 70,2	2,4	1,3 – 3,6	0,317
Insulin/Vol. $(\frac{\mu U}{ml})$ $(\frac{cm^3}{cm^3})$	23,5	12,9 – 34,1	6,9	-8,7 – 22,5	0,412
C-Peptid/Vol. $(\frac{\mu g}{l})$ $(\frac{cm^3}{cm^3})$	3,9	2,0 – 5,7	0,4	-1,2 – 2,1	0,429
Proinsulin/Vol. $(\frac{pmol}{l})$ $(\frac{cm^3}{cm^3})$	66,7	31,4 – 102,1	6,2	-2,4 – 14,8	0,388

Hierbei war der Mittelwert des C-Peptids bei Abbruch des Hungerversuchs bei Patientinnen und Patienten mit malignen Insulinomen signifikant höher als der der Betroffenen mit benignen Insulinomen ($p=0,002$). Darüber hinaus konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, bezogen auf den BZ, die Dauer bis zum Abbruch des Hungerversuchs sowie die Insulin- und Proinsulinkonzentration dokumentiert werden.

Eine Subgruppenanalyse mit den ab dem 22.12.2005 in Marburg diagnostizierten Insulinomen ergab für die Patientinnen und Patienten mit benignen Insulinomen bei Abbruch des Hungerversuchs eine mittlere Insulinkonzentration von $24,9 \mu\text{U/ml}$ (95% KI des MW: $13,5 - 36,3 \mu\text{U/ml}$) und eine durchschnittliche Konzentration des C-Peptids von $3,1 \mu\text{g/l}$ (95% KI des MW: $2,1 - 4,0 \mu\text{g/l}$). Für die malignen Insulinome beliefen sich die Hormonkonzentrationen bei Abbruch des Hungerversuchs im Rahmen der Subgruppenanalyse auf folgende Werte: Insulin $59,5 \mu\text{U/ml}$ (95% KI des MW: $-28,4 - 147,5 \mu\text{U/ml}$) und C-Peptid $7,6 \mu\text{g/l}$ (95% KI des MW: $0,2 - 15,1 \mu\text{g/l}$). Hierbei war die durchschnittliche C-Peptid-Konzentration bei Abbruch des Hungerversuchs bei Patientinnen und Patienten mit malignen Insulinomen signifikant höher als die Hormonkonzentration der Erkrankten mit benignen Tumoren ($p=0,006$). Bezogen auf die Insulinkonzentration konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Zusätzlich fasst die folgende Tabelle die durchschnittlichen Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone zusammen, die bei Abbruch des Hungerversuchs bei Patientinnen und Patienten mit benignen und malignen Insulinomen dokumentiert wurden:

Tabelle 26: Vergleich der mittleren gegenregulatorischen Hormone der benignen und malignen Insulinome bei Abbruch des Hungerversuchs

<u>Gegenregulatorische Hormone</u>	<u>MW der benignen Insulinome</u>	<u>95% KI des MW</u>	<u>MW der malignen Insulinome</u>	<u>95% KI des MW</u>	<u>p-Wert</u>
Cortisol (µg/l)	127,9	107,9 – 147,9	116,8	23,1 – 210,4	0,733
Glucagon (pg/ml)	54,8	40,9 – 68,8	-	-	-
Adrenalin (pg/ml)	148,0	102,4 – 193,5	121,5	-189,8 – 432,8	0,757
GH (ng/ml)	3,9	2,1 – 5,6	1,5	-1,0 – 4,1	0,066
ACTH (pg/ml)	30,5	22,2 – 38,8	41,3	-14,5 – 97,1	0,465

Bezogen auf die erhobenen gegenregulatorischen Hormone konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit benignen und malignen Insulinomen festgestellt werden.

3.1.15 Organhyperplasie der Nebennieren der benignen und malignen Insulinome

Unter den Patientinnen und Patienten mit benignen Insulinomen stellte der Untersucher in der EUS bei 22,8% (n=13) eine Organhyperplasie der Nebennieren fest. 68,4% (n=38) wiesen hingegen keine Hyperplasie auf und bei 8,8% (n=5) fehlte eine Befundung der Nebennieren. Bezogen auf jene mit malignen Insulinomen konnte bei 77,8% (n=7) keine Aussage über den Zustand der Nebennieren getroffen werden und 22,2% (n=2) der Tumore wiesen laut Befund nachweislich keine Hyperplasie auf.

3.2 Neuroendokrine Tumoren mit diskreter Insulinexpression

3.2.1 Geschlecht und Alter

Von den 4 Patienten mit der Diagnose eines NETs mit diskreter, klinisch nicht relevanter Insulinexpression waren 100% (n=4) männlichen Geschlechts. Die Patienten waren bei Diagnosestellung zwischen 43 und 56 Jahre alt, mit einem Mittelwert von 48 Jahren.

3.2.2 Dignität und MEN1 Assoziation

Unter den 4 NETs waren 100% (n=4) benigner Dignität. Zwei der Patienten (50%) wiesen eine genetisch gesicherte MEN1 Erkrankung auf, und bei den restlichen zwei Patienten (50%) konnte keine MEN1 Assoziation festgestellt werden.

3.2.3 Lokalisation und Größenangaben aus der Endosonographie

Die 4 NETs waren im Pankreas zu 100% (n=4) im Pankreasschwanz lokalisiert. Der durchschnittliche maximale Durchmesser aus der EUS lag bei $37,9 \text{ mm} \pm 18,5 \text{ mm}$ (95% KI des Mittelwerts: $8,5 - 67,4 \text{ mm}$), Spannweite $20 - 63,9 \text{ mm}$. Darüber hinaus lag der Mittelwert des aus den Durchmessern bestimmten Volumens der NETs bei $42,4 \text{ cm}^3 \pm 63,1 \text{ cm}^3$ (95% KI des Mittelwerts: $-58,0 - 142,9 \text{ cm}^3$).

3.2.4 Größenangaben aus bildgebenden Verfahren

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die mittleren maximalen Durchmesser der NETs aus den unterschiedlichen bildgebenden Verfahren:

Tabelle 27: Vergleich der mittleren Größenangaben der NETs mit diskreter Insulinexpression aus den unterschiedlichen bildgebenden Verfahren

<u>Bildgebende Verfahren</u>	<u>Absolute Anzahl</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>95% KI des MW</u>
Max. Durchmesser EUS (mm)	4	37,9	8,5 – 67,4
Max. Durchmesser CT (mm)	3	28,3	10,9 – 45,8
Max. Durchmesser MRT (mm)	2	40	-214,1 – 249,1
Max. Durchmesser Sonographie (mm)	2	43	4,9 – 81,1
Max. Durchmesser Pathologie (mm)	4	35,5	5,9 – 65,1

3.2.5 Ki-67-Proliferationsindex

Der maximale Ki-67-Proliferationsindex lag im Durchschnitt bei 2,0% (95% KI des Mittelwerts: -1,2 – 5,2%) mit einer Spannweite von 1,0 bis 5,0%.

3.2.6 Laborwerte

Der tiefste gemessene Blutzucker lag bei allen 4 Patienten in Gruppe 1 (≥ 46 mg/dl) mit einem Mittelwert von $102,3 \text{ mg/dl} \pm 14,2 \text{ mg/dl}$ (95% KI des Mittelwerts: $79,7 - 124,8 \text{ mg/dl}$) und einer Spannweite von $82 - 115 \text{ mg/dl}$.

3.3 Proinsulinomatose

Zusätzlich zu den 66 diagnostizierten Insulinomen beinhaltete das Patientenkollektiv einen Fall einer Patientin mit einer Proinsulinomatose. Hierbei wurden multiple Proinsulinome in einem Zeitraum von zwei Jahren diagnostiziert, die allesamt bislang als benigne eingestuft wurden.

3.3.1 Lokalisation

Die Befunde verteilten sich auf die gesamte Länge des Pankreas und in der Gesamtzahl wurden 6 Neoplasien endosonographisch festgestellt. Dabei befand sich 1 Proinsulinom (16,7%) im Bereich des Pankreaskopfes, 1 Befund (16,7%) lag im Pankreaskörper und 4 Tumoren (66,7%) waren im Pankreasschwanz lokalisiert.

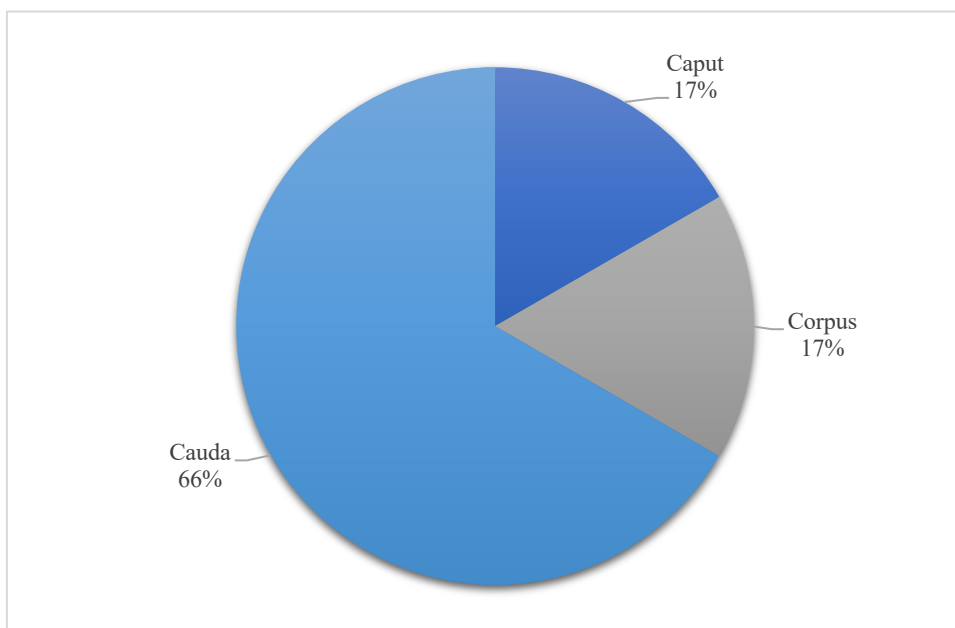


Abbildung 13: Lokalisation der Proinsulinome im Pankreas

3.3.2 Größenangaben aus der Endosonographie

Der durchschnittliche maximale Durchmesser der Proinsulinome lag bei $8,9 \text{ mm} \pm 3,9 \text{ mm}$ (95% KI des Mittelwerts: $4,8 - 13,0 \text{ mm}$). Der Mittelwert des, aus den Durchmessern berechneten, Volumens lag bei $0,3 \text{ cm}^3 \pm 0,4 \text{ cm}^3$ (95% KI des Mittelwerts: $-0,1 - 0,8 \text{ cm}^3$), mit einer Spannweite von $0,02$ bis $1,2 \text{ cm}^3$.

3.3.3 Ki-67-Proliferationsindex

Zusätzlich wurde der durchschnittliche Wert des Ki-67-Proliferationsindex bestimmt, der bei 2% (95% KI des Mittelwerts: -10,7 – 14,7%) lag.

3.3.4 Symptomatik

Die Symptomatik der Patientin verteilte sich im Rahmen der autonomen Zeichen auf folgende Ausprägungen: Kaltschweißigkeit, Tachykardie und Heißhunger. Bezogen auf die neuroglykopenischen Zeichen zeigte die Patientin Konzentrationsschwäche/Leistungsminderung und eine Sehstörung und im Bereich der sonstigen Zeichen traten Nausea, Schwindel sowie eine Gewichtszunahme auf.

3.3.5 Laborwerte

Der tiefste vordokumentierte Blutzucker der Patientin lag bei 19 mg/dl. Darüber hinaus wurde ein minimaler Blutzucker von 39 mg/dl gemessen, wobei die Insulinkonzentration 2 µU/ml und die des Proinsulins 12,1 pmol/l ergaben.

Zur weiteren Diagnostik wurden zwei Hungerversuche durchgeführt. Der durchschnittliche Blutzucker bei Abbruch des Hungerversuchs lag bei 44 mg/dl \pm 7,07 mg/dl (95% KI des Mittelwerts: -19,5 – 107,5 mg/dl), mit einer mittleren Dauer von 21 Stunden. Die Mittelwerte für Insulin, Proinsulin und C-Peptid am Ende des Hungerversuchs wurden wie folgt dokumentiert: Insulin 2 µU/ml (95% KI des MW: 2,0 – 2,0 µU/ml), Proinsulin 17,5 pmol/l (95% KI des MW: -51,1 – 86,1 pmol/l) und C-Peptid 0,3 µg/l (95% KI des MW: nicht berechenbar).

Eine Übersicht über die Höhe der gegenregulatorischen Hormone bei Abbruch des Hungerversuchs gibt folgende Tabelle:

Tabelle 28: Mittlere Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone der Proinsulinome bei Abbruch des Hungerversuchs

<u>Gegenregulatorische Hormone</u>	<u>Absolute Anzahl</u>	<u>Mittelwert</u>	<u>95% KI des MW</u>
Cortisol (µg/l)	2	139,5	-857,9 – 1136,9
Adrenalin (pg/ml)	1	139	-
GH (ng/ml)	2	1,9	-21,6 – 25,6
ACTH (pg/ml)	2	26	-192,5 – 244,5

3.3.6 Organhyperplasie der Nebennieren

Der Untersucher schätzte die Nebennieren in der EUS auf seiner subjektiven Einschätzung beruhend als hyperplastisch ein.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Insulinome

4.1.1 Diskussion der demographischen Daten

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand zu 61,5% aus weiblichen und zu 38,5% aus männlichen Patienten. Dieses Ergebnis entsprach den bisherigen Studien, die besagen, dass Frauen mit circa 60% häufiger an einem Insulinom erkranken als Männer (Jensen et al., 2012). Das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn lag bei 48 Jahren, demnach etwas unterhalb der in der Literatur angegebenen Inzidenzspitze in der 5. Lebensdekade (Jensen et al., 2012). Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Frauen lag bei 49 Jahren und das der Männer bei 46 Jahren. Dabei war das mittlere Alter der Patienten weiblichen Geschlechts nicht signifikant höher als das der Patienten männlichen Geschlechts ($p=0,362$).

Insulinome sind ganz überwiegend benigne und nur circa 10% der Tumoren sind maligne (Öberg, 2010; Veltroni et al., 2020). Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Insulinome waren ebenfalls hauptsächlich benigne, allerdings waren 13,6% der Neoplasien maligner Dignität. Von den 65 untersuchten Patientinnen und Patienten litten 9 (14%) an einem MEN1 Syndrom. Das hier dargelegte Ergebnis wich deutlich von den Untersuchungen verschiedener Autoren ab, nach deren Einschätzung 4-8% der Insulinome mit einer MEN1 Erkrankung assoziiert sind (de Herder et al., 2006; Jensen et al., 2012). Das kann unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass am Universitätsklinikum Marburg MEN1-Screenings stattfinden und dadurch Insulinome frühzeitig erkannt werden und in Zusammenhang mit dem Syndrom gebracht werden.

Der größte Teil der Insulinome (39%) war im Pankreaskopf lokalisiert; im Pankreaskörper und im Pankreasschwanz befanden sich 17% bzw. 35% der Neoplasien. Im Bereich des Confluens waren 9% der Insulinome zu finden. Die als ‚im Bereich des Confluens liegend‘ beschriebenen Insulinome werden je nach Autor dem Pankreaskörper zugeordnet. So entsprach die dokumentierte Lokalisation der untersuchten Insulinome der in der Literatur beschriebenen Verteilung von je 1/3 auf Pankreaskopf, -körper und -schwanz (Jensen et al., 2012).

4.1.2 Diskussion der Symptomatik

Das klinische Bild des Hyperinsulinismus wird durch autonome, neuroglykopenische und sonstige Zeichen bestimmt. 56 Patientinnen und Patienten des untersuchten Kollektivs gaben an, unter einem oder mehreren dieser Symptome zu leiden. Dabei gab der größte Teil der Betroffenen (83%) neuroglykopenische Zeichen an, gefolgt von 34 (52%) Patientinnen und Patienten mit autonomen Zeichen und 29 (44%) mit sonstigen Zeichen. Unter den neuroglykopenischen Symptomen traten hauptsächlich Bewusstlosigkeit (n=34), Benommenheit/Verwirrtheit (n=22), Konzentrationsschwäche/Leistungsminderung (n=13) und Krampfanfälle (n=13) auf. Die häufigsten autonomen Zeichen waren Kaltschweißigkeit (n=25), Tremor (n=16) und Heißhunger (n=10) und ein Großteil der Patientinnen und Patienten litt unter einer Gewichtszunahme (Kategorie ‚Sonstige Zeichen‘). In Übereinstimmung damit machen die neuroglykopenischen Symptome in der Literatur den Hauptteil der dokumentierten Zeichen aus (Dizon et al., 1999). Aus diesen Ergebnissen kann man schließen, dass vor allem das Auftreten der neuroglykopenischen Symptomatik in Zusammenhang mit Hypoglykämien den Verdacht auf ein Insulinom lenken sollte.

4.1.3 Diskussion der Größenangaben

Die Spannweite der endosonographisch bestimmten maximalen Durchmesser der symptomatischen Insulinome lag bei 6,0 bis 74,6 mm und es ergab sich ein Mittelwert von 19,0 mm (95% KI des Mittelwerts: 16,2 – 21,8mm). Zusätzlich wurde das Volumen der symptomatischen Tumoren berechnet und es zeigte sich eine Spannweite von 0,1 bis 217,4 cm³, mit einem Mittelwert von 7,9 cm³ (95% Konfidenzintervall des Mittelwerts: 0,4 – 15,4 cm³) und einem Median von 1,4 cm³. Der Mittelwert wich aufgrund zwei überdurchschnittlich großer Insulinome (siehe Abbildung 5) stark vom Median ab. Aufgrund dieser Problematik gilt der Median als Kennziffer für die Volumenverteilung der symptomatischen Insulinome im Rahmen der Auswertung.

Mithilfe dieser Daten lässt sich eine kritische Zellmasse (definiert als Volumen) angeben, ab der sich eine klinische Symptomatik der Insulinome zeigt: ab einem maximalen Durchmesser von 6,0 mm bzw. einem Volumen von 0,1 cm³ wurden Patientinnen und Patienten in der durchgeführten Studie klinisch symptomatisch (entspricht Untergrenzen der Spannweiten). Darüber hinaus lagen die Werte 6,6 mm bzw. 0,1 cm³ auf der 2,5.

Perzentile und gelten somit zusätzlich als Cut-Off-Werte für das Auftreten einer Symptomatik der Insulinome in der durchgeführten Studie. Folglich waren in der vorliegenden Arbeit lediglich 2,5% der Insulinome $\leq 6,6$ mm bzw. $0,1 \text{ cm}^3$ und 97,5% der Befunde lagen oberhalb der 2,5. Perzentile. In der bisherigen Literatur ließen sich keine Angaben über eine kritische Zellmasse finden, ab der sich die Insulinome als symptomatisch darstellten. Die Reliabilität dieser berechneten Zellmasse muss jedoch kritisch hinterfragt werden, da die Faktoren Zeit und Wachstumsgeschwindigkeit in der Auswertung, aufgrund lückenhafter Dokumentation, keinerlei Berücksichtigung fanden. Da die Symptomatik eines Insulinoms sehr variabel sein kann, war es nicht möglich zu eruieren, ob die Patientinnen und Patienten bereits vor den dokumentierten, stationären Krankenhausaufenthalten unter einem symptomatischen Insulinom litten. Dennoch dient die kritische Zellmasse, die durch diese Studie definiert wurde, als Richtwert für die Erstmanifestation eines Insulinoms.

Vergleichend damit lag der Mittelwert der endosonographisch bestimmten maximalen Durchmesser der Zufallsbefunde bei 17,7 mm und es zeigte sich ein durchschnittliches Volumen von $3,0 \text{ cm}^3$. Weder der mittlere maximale Durchmesser noch das durchschnittliche Volumen der Zufallsbefunde waren hierbei signifikant höher als die Werte der symptomatischen Insulinome ($p=0,833$ und $p=0,773$).

Darüber hinaus lag der mittlere maximale Durchmesser der Insulinome der weiblichen Patienten bei 18,7 mm, mit einem durchschnittlichen Volumen von $8,4 \text{ cm}^3$. Im Vergleich dazu belief sich der durchschnittliche maximale Durchmesser der Tumoren der männlichen Patienten auf 19,4 mm und es ergab sich ein Mittelwert der Volumina von $7,0 \text{ cm}^3$. Der Vergleich der Mittelwerte lieferte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden geschlechtsspezifischen Gruppen ($p=0,817$ und $p=0,810$).

Des Weiteren ergab sich für die benignen Insulinome ein mittlerer maximaler Durchmesser von 16,8 mm und ein durchschnittliches Volumen von $2,6 \text{ cm}^3$. Der Mittelwert des maximalen Durchmessers der malignen Insulinome lag bei 36,4 mm und das mittlere Volumen belief sich auf $49,3 \text{ cm}^3$. Hierbei waren die Größenangaben der malignen Tumoren nicht signifikant höher als die der benignen Insulinome ($p=0,167$ und $p=0,051$). Diese Größenunterschiede waren möglicherweise nur deshalb nicht signifikant, da zwei der malignen Insulinome so groß waren, dass sie endosonographisch nicht vermessen werden konnten. Aus den endosonographischen Befunden ließ sich

überdies auch die Echogenität der Neoplasien ableiten. Dabei stellten sich die benignen Insulinome zum relativ betrachtet größten Teil (45,6%) als homogen hypoechogen dar. Im Vergleich dazu zeigten sich die malignen Tumoren in den Befunden zu 100% inhomogen. Die Dignitätskriterien der durchgeführten Studie stimmten mit den Aussagen der bisherigen Literatur überein (Kann et al., 2001): Benigne Tumoren sind häufig echoarm, < 20 mm groß und homogen; dagegen stellen sich maligne Insulinome hauptsächlich als heterogen und > 20 mm groß dar.

Verglich man den maximalen Durchmesser der Insulinome aus den CT-Befunden (n=25) mit den entsprechenden EUS-Angaben, so zeigte sich ein mittlerer Durchmesser von 17,7 mm in der Computertomographie und von 20,1 mm in der Endosonographie. Der obige Vergleich wurde zusätzlich mit EUS und MRT durchgeführt und es ergaben sich folgende Werte: Der mittlere maximale Durchmesser der MRT Befunde (n=16) lag bei 16,9 mm und der der Endosonographie ergab 20,4 mm. Der mittlere maximale Durchmesser der Sonographie-Befunde (n=14) lag bei 16,3 mm und der entsprechende durchschnittliche Durchmesser dieser Insulinome aus der EUS belief sich auf 18,7 mm. Die Tatsache, dass die Tumoren mithilfe des CTs, MRTs und der Sonographie durchschnittlich kleiner vermessen wurden als in der Endosonographie, kann unter anderem daran liegen, dass bei der EUS mithilfe der Cine-Loop-Technik ein Schnittbild des maximalen Durchmessers angefertigt werden kann. Dieses Verfahren ist der standardisierten Schnittbildgebung durch CT, MRT oder Sonographie überlegen.

Zudem wurde der Vergleich auch mithilfe der Größenangaben aus der Pathologie vollzogen und es ergaben sich folgende Werte für die maximalen Durchmesser: Der Mittelwert aus den histologischen Befunden lag bei 17,7 mm und der entsprechende Wert der EUS belief sich auf 18,9 mm. Dieser Unterschied in der Bemessung der Insulinome ergab sich aus dem Umstand, dass bei der Aufbereitung der Gewebeproben aus dem Pankreas Flüssigkeit verloren geht, wodurch die Resektate kleiner werden. Darüber hinaus ließ sich aus den histologischen Befunden zusätzlich der Ki-67-Proliferationsindex dokumentieren, der bei benignen Insulinomen im Durchschnitt bei 2,4% und bei malignen Tumoren bei 21,4% lag. Dieses Ergebnis stützte die in der Literatur vertretene These, dass die Neoplasien mit einem Ki-67-Proliferationsindex $\geq 10\%$ aufgrund ihrer Malignität mit einer schlechteren Prognose einhergehen (Veltroni et al., 2020). Interessanterweise war der mittlere Ki-67-Proliferationsindex der malignen Insulinome hierbei nicht signifikant höher als der der benignen Tumoren ($p=0,730$). Der

Mittelwert des Ki-67-Proliferationsindex der symptomatischen Insulinome belief sich auf 5,5% und der Wert der Zufallsbefunde ergab 2,3%. Dabei war der Ki-67-Proliferationsindex der symptomatischen Tumoren nicht signifikant höher als der der Zufallsbefunde ($p=0,658$).

4.1.4 Diskussion der Laborbefunde der symptomatischen Insulinome in Abhängigkeit ihrer Größe

Verglich man den tiefsten vordokumentierten BZ, den tiefsten absolut gemessenen BZ, den BZ bei Abbruch, die Dauer bis zum Abbruch und die Insulin-, C-Peptid- und Proinsulin-Konzentrationen bei Abbruch des Hungerversuchs sowie bei tiefstem gemessenen BZ, so ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen über- und unterdurchschnittlich ($MW=7,9 \text{ cm}^3$) großen, symptomatischen Insulinomen. In Bezug auf die gegenregulatorischen Hormone ergab sich einzig im Zusammenhang mit der GH-Konzentration bei Abbruch des Hungerversuchs ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Dabei zeigte sich bei unterdurchschnittlich großen Insulinomen eine signifikant höhere GH-Konzentration, im Vergleich zu überdurchschnittlich großen Tumoren ($p=0,036$). Dies kann als mögliches Zeichen der Adaptation des somatotropen Systems an rezidivierende, langfristige Hypoglykämien gewertet werden.

Bezogen auf die oben genannten Parameter zeigte sich im Zusammenhang mit der Insulinkonzentration bei Abbruch des Hungerversuchs ein signifikanter Unterschied zwischen über und unter dem Median liegenden Volumina ($\text{Median} = 1,4 \text{ cm}^3$) der symptomatischen Insulinome. Die Insulinkonzentration bei Abbruch des Hungerversuchs war in diesem Rahmen bei $\geq 1,4 \text{ cm}^3$ großen Insulinomen signifikant höher als bei $< 1,4 \text{ cm}^3$ großen Neoplasien ($p=0,013$).

Bei Gegenüberstellung des unteren ($\leq 0,77 \text{ cm}^3$) und oberen ($\geq 4,19 \text{ cm}^3$) Quartils der Volumina der symptomatisch gewordenen Insulinome ergaben sich für das obere Quartil signifikante Unterschiede einzig in Bezug auf die Insulinkonzentration bei Abbruch des Hungerversuchs ($p=0,039$) und die Insulinkonzentration bei tiefstem gemessenen BZ ($p=0,027$).

Darüber hinaus ergab eine einfache lineare Regression, mit der Insulinkonzentration bei Abbruch des Hungerversuchs als die abhängige und dem Volumen der symptomatischen Insulinome als die erklärende Variable, einen signifikanten Zusammenhang ($F(1,44) = 12,00$, $p=0,001$). Dabei konnten 21,4% der Varianz der Insulinkonzentration bei Abbruch des Hungerversuchs mit der Variable Volumen erklärt werden und der Regressionskoeffizient von 3,66 war mit $p=0,001$ signifikant.

Anhand der geschilderten Ergebnisse lässt sich in Bezug auf die primäre Fragestellung zeigen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Volumen der Insulinome und den dokumentierten Laborbefunden gibt. Dabei ergibt sich die Aussage, dass sich größere Insulinome mit einem erhöhten Sekretionsverhalten manifestieren und die Insulinkonzentrationen vor allem bei Abbruch des Hungerversuchs, aber auch bei tiefstem gemessenen BZ signifikant höher sind, wenn es sich bei den Tumoren um über dem Median bzw. im oberen Quartil liegende Befunde handelt.

4.1.5 Diskussion der Laborbefunde der symptomatischen Insulinome und Zufallsbefunde

Der tiefste vordokumentierte Blutzucker der Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Insulinomen ergab durchschnittlich $33,3 \text{ mg/dl} \pm 10,1 \text{ mg/dl}$ und lag damit deutlich unter dem diagnostischen Grenzwert von 40 mg/dl (Jensen et al., 2012; Okabayashi et al., 2013). Im Rahmen der drei Zufallsbefunde belief sich der Mittelwert des tiefsten vordokumentierten Blutzuckers auf $89,5 \text{ mg/dl} \pm 0,7 \text{ mg/dl}$ und lag dabei, wie zu erwarten, über dem Grenzwert von 40 mg/dl . Dabei ergab sich, bezogen auf den tiefsten vordokumentierten Blutzucker, ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,000$).

Unter den Patientinnen und Patienten, deren Insulinome aufgrund der Symptomatik diagnostiziert wurden, belief sich der durchschnittliche tiefste gemessene Nüchternblutzucker auf $32 \text{ mg/dl} \pm 7,9 \text{ mg/dl}$ und lag dabei ebenfalls unter dem diagnostischen Grenzwert von 40 mg/dl (Jensen et al., 2012; Okabayashi et al., 2013). Die in diesem Zusammenhang gemessenen Konzentrationen für Insulin, Proinsulin und C-Peptid ergaben dabei folgende Mittelwerte: Insulin $30,6 \text{ } \mu\text{U/ml}$, Proinsulin $111,3 \text{ pmol/l}$ und C-Peptid $3,5 \text{ } \mu\text{g/l}$. Die Subgruppenanalyse, mit den seit dem 22.12.2005 gemessenen Hormonkonzentrationen, belief sich auf nachfolgende Mittelwerte: Insulin

30,2 µU/ml und C-Peptid 3,5 µg/l. Dabei lagen die durchschnittlichen Konzentrationen deutlich über den etablierten Grenzwerten, die für die Diagnose eines Insulinoms gelten: Insulin ≥ 3 µU/ml, Proinsulin ≥ 5 pmol/l und C-Peptid $\geq 0,6$ µg/l (Jensen et al., 2012; Okabayashi et al., 2013). Besonders auffallend war die durchschnittliche Proinsulinkonzentration von 111,3 pmol/l, die damit mehr als 20mal so hoch war wie der diagnostische Cut-Off-Wert (5 pmol/l). Es stellt sich daher die Frage, ob einige der Tumoren fälschlicherweise als Insulinome betitelt wurden, obwohl es sich eigentlich um Proinsulinome handelte, denen bisher in der Wissenschaft keine große Bedeutung zukam. Jedoch ergäbe sich aus dieser Fehldiagnose keine abweichende therapeutische und prognostische Konsequenz. Der Mittelwert des Insulin-Glucose-Quotienten lag bei 0,97 und überstieg dabei auch den Grenzwert von 0,25, der für die Diagnose eines Insulinoms spricht. Jedoch kommt dem Insulin-Glucose-Quotienten in der endokrinologischen Funktionsdiagnostik des Insulinoms keine Bedeutung mehr zu, weshalb auf die Berechnung verzichtet werden kann (Wiesli et al., 2002; Öberg, 2010).

Der Mittelwert des Blutzuckers bei Abbruch des Hungerversuchs lag bei 33,5 mg/dl \pm 8,2 mg/dl. Die in diesem Zusammenhang dokumentierten durchschnittlichen Konzentrationen von Insulin, Proinsulin und C-Peptid beliefen sich auf folgende Ergebnisse: Insulin 29,5 µU/ml, Proinsulin 86,4 pmol/l und C-Peptid 3,4 µg/l. Die durch die Subgruppenanalyse dokumentierten Mittelwerte ergaben Folgendes: Insulin 28,4 µU/ml und C-Peptid 3,5 µg/l. Auch hierbei lagen die Konzentrationen deutlich über den gängigen Grenzwerten von 40 mg/dl, 3 µU/ml, 5 pmol/l und 0,6 µg/l (Jensen et al., 2012; Okabayashi et al., 2013). Die Dauer bis zum Abbruch des Hungerversuchs ergab einen mittleren Wert von 16,7 Stunden. Die mittleren Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone beliefen sich in diesem Rahmen auf folgende Werte: Cortisol 126,9 µg/l, Glucagon 54,8 pg/ml, Adrenalin 146,2 pg/ml, GH 3,6 ng/ml und ACTH 31,3 pg/ml. Vergleichend mit den in der Literatur dokumentierten Grenzwerten für einen normwertigen Anstieg bei insulininduzierter Hypoglykämie (Cortisol $> 181,25$ µg/l, GH > 5 ng/ml, ACTH > 150 pg/ml) zeigte sich, dass sowohl die Cortisol-, ACTH- und GH-Konzentrationen bei Abbruch des Hungerversuchs inadäquat angestiegen sind. Dies kann einerseits als Hinweis auf eine Dysfunktion der Hypophysen-Nebennieren-Achse und/oder der somatotropen Achse gelten oder aber damit zusammenhängen, dass sich der Hormonhaushalt der Insulinompatientinnen und -patienten bereits an die niedrigen Blutglucosespiegel adaptiert hat und dementsprechend die Ausschüttung der gegenregulatorischen Hormone nicht mehr stark erhöht ist.

19% (n=12) der Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Insulinomen wiesen laut dem endosonographischen Untersucher eine Organhyperplasie der Nebennieren auf, bei 61,5% (n=41) konnte keine Hyperplasie festgestellt werden und bei 15,9% (n=10) konnte aufgrund fehlender Dokumentation keine Aussage über die Größe der Nebennieren getroffen werden. In Bezug auf die gegenregulatorischen Hormone konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen normal großen und hyperplastischen Nebennieren festgestellt werden ($p \geq 0,05$).

4.1.6 Diskussion der Laborbefunde der benignen und malignen Insulinome

Der tiefste vordokumentierte Blutzucker der Patientinnen und Patienten mit benignen Insulinomen ergab durchschnittlich $35,8 \text{ mg/dl} \pm 14,9 \text{ mg/dl}$, und der Mittelwert der Erkrankten mit malignen Insulinomen lag bei $31,6 \text{ mg/dl} \pm 12,3 \text{ mg/dl}$. Dabei war der mittlere tiefste vordokumentierte Blutzucker der Patientinnen und Patienten mit benignen Insulinomen nicht signifikant höher als jener mit malignen Insulinomen ($p=0,548$). Die durchschnittlichen Blutzuckerwerte lagen in beiden Patientengruppen unter dem diagnostischen Grenzwert von 40 mg/dl (Jensen et al., 2012; Okabayashi et al., 2013).

Unter den Patientinnen und Patienten, die an einem benignen Insulinom erkrankt waren, belief sich der mittlere, tiefste gemessene Nüchternblutzucker auf $32,4 \text{ mg/dl}$. In diesem Zusammenhang ergaben die durchschnittlichen Konzentrationen von Insulin, Proinsulin und C-Peptid folgende Werte: Insulin $23,0 \text{ } \mu\text{U/ml}$, Proinsulin $89,3 \text{ pmol/l}$ und C-Peptid $3,1 \text{ } \mu\text{g/l}$. Die Subgruppenanalyse der Patientinnen und Patienten, deren benigne Insulinome nach dem 22.12.2005 dokumentiert worden sind, belief sich auf nachfolgende Mittelwerte: Insulin $26,8 \text{ } \mu\text{U/ml}$ und C-Peptid $3,1 \text{ } \mu\text{g/l}$. In der Literatur beläuft sich der diagnostische Grenzwert des Blutzuckers auf 40 mg/dl , der des Insulins liegt bei $3 \text{ } \mu\text{U/ml}$ und die Werte für Proinsulin und C-Peptid liegen jeweils bei 5 pmol/l und $0,6 \text{ } \mu\text{g/l}$ (Jensen et al., 2012; Okabayashi et al., 2013). Der tiefste gemessene Nüchternblutzucker der benignen Insulinome lag deutlich unter dem diagnostischen Grenzwert und die in diesem Zusammenhang dokumentierten Hormonkonzentrationen lagen alle deutlich oberhalb der diagnostischen Grenzwerte. Vergleichend damit lag der tiefste gemessene Nüchternblutzucker der an einem malignen Insulinom Erkrankten bei $35,0 \text{ mg/dl}$. Dabei ergaben die Konzentrationen für Insulin, Proinsulin und C-Peptid folgende Werte: Insulin $89,1 \text{ } \mu\text{U/ml}$, Proinsulin $261,2 \text{ pmol/l}$ und C-Peptid $7,4 \text{ } \mu\text{g/l}$. Die Subgruppenanalyse der ab dem 22.12.2005 diagnostizierten malignen Insulinome belief sich auf eine

durchschnittliche Insulinkonzentration von 53,8 $\mu\text{U/ml}$ und eine mittlere C-Peptid-Konzentration von 6,3 $\mu\text{g/l}$. Damit lagen der tiefste gemessene Nüchternblutzucker und die in diesem Rahmen gemessenen Hormonkonzentrationen ebenfalls deutlich unter bzw. über den diagnostischen Grenzwerten aus der Literatur. Einzig bei der direkten Gegenüberstellung der Mittelwerte der benignen und malignen Insulinome ergaben sich bezogen auf die Insulinkonzentration bei tiefstem gemessenen BZ signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Dabei war die Insulinkonzentration bei Patientinnen und Patienten mit malignen Insulinomen signifikant höher als bei Betroffenen mit benignen Neoplasien ($p=0,045$). Zusätzlich war der durchschnittliche Insulin-Glucose-Quotient bei Patientinnen und Patienten mit malignem Insulinom ($\text{IGQ} = 2,8$) mit einem p-Wert von 0,041 signifikant höher als bei jenen mit benignen Tumoren ($\text{IGQ} = 0,7$). Damit überstiegen die IGQ-Werte der beiden Gruppen den Grenzwert von 0,25, jedoch ist dieser aufgrund der geringen diagnostischen Bedeutung zu vernachlässigen. Des Weiteren ergab sich in Bezug auf die Subgruppenanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen benignen und malignen Insulinomen. Dabei war der Mittelwert der C-Peptid-Konzentration bei tiefstem gemessenen Nüchternblutzucker bei Patientinnen und Patienten mit malignen Insulinomen signifikant höher als der der Erkrankten mit benignen Insulinomen ($p=0,022$).

Der durchschnittliche Blutzucker der Patientinnen und Patienten mit benignen Insulinomen bei Abbruch des Hungerversuchs lag bei 33,6 mg/dl. Die Dauer bis zum Abbruch des Hungerversuchs ergab im Durchschnitt 16,5 Stunden und die Konzentrationen von Insulin, Proinsulin und C-Peptid beliefen sich in diesem Zusammenhang auf folgende Werte: Insulin 24,0 $\mu\text{U/ml}$, Proinsulin 84,8 pmol/l und C-Peptid 3,1 $\mu\text{g/l}$. Bezogen auf die Subgruppenanalyse mit den ab dem 22.12.2005 dokumentierten benignen Insulinomen ergaben sich folgende durchschnittliche Hormonkonzentrationen: Insulin 24,9 $\mu\text{U/ml}$ und C-Peptid 3,1 $\mu\text{g/l}$. Dabei lagen die Durchschnittswerte des Blutzuckers bei Abbruch des Hungerversuchs und die in diesem Zusammenhang gemessenen Hormonkonzentrationen ebenfalls unter- bzw. oberhalb der in der Literatur definierten Grenzwerte. Im Vergleich dazu belief sich der mittlere Blutzucker der Patientinnen und Patienten mit malignem Insulinom bei Abbruch des Hungerversuchs auf 32,5 mg/dl. Im Durchschnitt wurde der Hungerversuch nach 19,8 Stunden abgebrochen und die Konzentrationen von Insulin, Proinsulin und C-Peptid ergaben im Mittel folgende Ergebnisse: Insulin 88,7 $\mu\text{U/ml}$, Proinsulin 103,5 pmol/l und C-Peptid 7,6 $\mu\text{g/l}$. Für die Subgruppenanalyse belief sich die dokumentierte mittlere

Hormonkonzentration der malignen Insulinome für Insulin auf 59,5 $\mu\text{U/ml}$ und für C-Peptid auf 7,6 $\mu\text{g/l}$. Damit lagen der Blutzuckerwert bei Abbruch des Hungerversuchs und die damit verbundenen Hormonkonzentrationen der Patientinnen und Patienten mit malignen Insulinomen ebenfalls unter- bzw. oberhalb der diagnostischen Grenzwerte. Vergleich man die Werte des Blutzuckers sowie die Hormonkonzentrationen der beiden Gruppen miteinander, so ergab sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die C-Peptid-Konzentration bei Abbruch des Hungerversuchs. Hierbei war die C-Peptid-Konzentration der Patientinnen und Patienten mit malignen Insulinomen signifikant höher als die der Patientinnen und Patienten mit einem benignen Tumor ($p=0,002$). Dieser Zusammenhang bestand ebenfalls in Bezug auf die Subgruppenanalyse mit den ab dem 22.12.2005 in Marburg diagnostizierten Insulinomen. Hierbei war die durchschnittliche C-Peptid-Konzentration bei Abbruch des Hungerversuchs bei an einem malignen Insulinom Erkrankten ebenfalls signifikant höher als die Hormonkonzentration bei benignen Insulinomen ($p=0,006$).

Setzte man die mittleren Insulin-, C-Peptid- und Proinsulin-Konzentrationen bei tiefstem gemessenen Blutzucker sowie den tiefsten gemessenen Blutzucker der benignen und malignen Insulinome in ein Verhältnis zu dem entsprechenden Volumen des jeweiligen Tumors, so ergaben sich folgende Werte für die benignen Befunde: $20,9 \frac{\mu\text{U/ml}}{\text{cm}^3}$, $3,7 \frac{\mu\text{g/l}}{\text{cm}^3}$, $68,3 \frac{\text{pmol/l}}{\text{cm}^3}$ und $42,3 \frac{\text{mg/dl}}{\text{cm}^3}$. Vergleichend dazu lagen die Mittelwerte der Verhältnisse von Konzentration zu Volumen bei den malignen Insulinomen in folgendem Bereich: $38,2 \frac{\mu\text{U/ml}}{\text{cm}^3}$, $3,6 \frac{\mu\text{g/l}}{\text{cm}^3}$, $166,1 \frac{\text{pmol/l}}{\text{cm}^3}$, $10,8 \frac{\text{mg/dl}}{\text{cm}^3}$.

Setzte man die mittleren Insulin-, C-Peptid-, Proinsulin-Konzentrationen und den Blutzuckerwert bei Abbruch des Hungerversuchs der benignen und malignen Insulinome in ein Verhältnis zu dem entsprechenden Volumen, so zeigte sich, dass die Hormonkonzentrationen und BZ-Werte bei benignen Insulinomen pro Volumen deutlich höher waren als bei malignen Tumoren. Folgende Werte ergaben sich bei den benignen Befunden: $23,5 \frac{\mu\text{U/ml}}{\text{cm}^3}$, $3,9 \frac{\mu\text{g/l}}{\text{cm}^3}$, $66,7 \frac{\text{pmol/l}}{\text{cm}^3}$ und $47,6 \frac{\text{mg/dl}}{\text{cm}^3}$. Im Vergleich dazu beliefen sich die Verhältnisse der malignen Insulinome auf die nachfolgenden Werte: $6,9 \frac{\mu\text{U/ml}}{\text{cm}^3}$, $0,4 \frac{\mu\text{g/l}}{\text{cm}^3}$, $6,2 \frac{\text{pmol/l}}{\text{cm}^3}$ und $2,4 \frac{\text{mg/dl}}{\text{cm}^3}$. Diese Ergebnisse suggerieren eine erhöhte hormonelle Aktivität der benignen Insulinome, jedoch muss beachtet werden, dass aufgrund des größeren Volumens der malignen Tumore nicht alleine auf die hormonelle Sekretion

geschlossen werden kann, zumal die Zellen eines malignen Insulinoms entdifferenziert sind und häufig Nekrosen aufweisen. Bezogen auf die Verhältnisse von Hormon- bzw. Blutzuckerkonzentrationen zu Volumen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen benignen und malignen Insulinomen festgestellt werden.

Die durchschnittlichen Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone der Patientinnen und Patienten mit benignen Insulinomen bei Abbruch des Hungerversuchs beliefen sich auf folgende Werte: Cortisol 127,9 µg/l, Glucagon 54,8 pg/ml, Adrenalin 148,0 pg/ml, GH 3,9 ng/ml und ACTH 30,5 pg/ml. Im Vergleich dazu ergaben die Mittelwerte der gegenregulatorischen Hormone bei Abbruch des Hungerversuchs bei Betroffenen mit malignen Tumoren folgende Konzentrationen: Cortisol 116,8 µg/l, Adrenalin 121,5 pg/ml, GH 1,5 ng/ml und ACTH 41,3 pg/ml. Bei insulininduzierter Hypoglykämie gelten in der Literatur ein Anstieg des Cortisols auf > 181,25 µg/l, des GHs auf > 5 ng/ml und des ACTHs auf > 150 pg/ml als normwertig. Verglichen damit lagen die Konzentrationen von Cortisol, GH und ACTH bei Abbruch des Hungerversuchs nicht im normwertigen Bereich, was einerseits auf eine Dysfunktion der somatotropen Achse bzw. der Hypophysen-Nebennieren-Achse zurückzuführen sein kann oder dafür spricht, dass sich der Hormonhaushalt der Insulinompatientinnen und -patienten bereits an die rezidivierenden Hypoglykämien angepasst hat und die Ausschüttung der gegenregulatorischen Hormone somit nicht mehr adäquat erhöht ausfällt. Bezogen auf die Hormonkonzentrationen bei Abbruch des Hungerversuchs konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

22,8% (n=13) der Patientinnen und Patienten mit benignem Insulinom wiesen laut dem endosonographischen Untersucher eine Organhyperplasie der Nebennieren auf, bei 68,4% (n=38) konnte keine Hyperplasie festgestellt werden und bei 8,8% (n=5) konnte aufgrund fehlender Dokumentation keine Aussage über die Größe der Nebennieren gemacht werden. Unter den Betroffenen mit malignen Insulinomen stellte der Untersucher bei 22,2% (n=2) nachweislich keine Hyperplasie fest und bei 77,8% (n=7) fehlte eine Befundung der Nebennieren.

4.2 Diskussion der Proinsulinomatose

Die Proinsulinomatose ist ein extrem seltenes Krankheitsbild und es existiert in der Literatur bisher kein beschriebener Fall. Sie ist eine Form der in bestehenden Studien beschriebenen Insulinomatose, die sich durch das synchrone und metachrone Auftreten von Insulinomen und ihren Vorläuferläsionen kennzeichnet (Anlauf et al., 2009). Jedoch handelt es sich bei der Proinsulinomatose nicht um insulin-produzierende Neoplasien, sondern, wie der Name bereits sagt, um proinsulin-sezernierende Tumoren, die symptomatische Hypoglykämien mit normalen bis niedrigen Insulinkonzentrationen verursachen (Fadini et al., 2011). In Übereinstimmung mit der bisherigen Literatur kennzeichnete sich die in der Studie beschriebene Proinsulinomatose durch das Auftreten von 6 Neoplasien, die endosonographisch diagnostiziert und bis dato als benigne eingestuft wurden. Die Proinsulinome verteilten sich auf das Pankreas wie folgt: ein Tumor (16,7%) war im Bereich des Pankreaskopfes lokalisiert, ein Befund (16,7%) lag im Pankreaskörper und der relativ betrachtete größte Teil (n=4, 66,7%) befand sich im Pankreasschwanz. Die Neoplasien waren im Durchschnitt 8,9 mm groß, mit einem mittleren Volumen von 0,3 cm³. Der Mittelwert des Ki-67-Proliferationsindex belief sich auf 2%.

Die Erkrankung äußerte sich klinisch unter anderem durch Kaltschweißigkeit, Tachykardie und Heißhunger. Zusätzlich traten auf neuroglykopenischer Ebene Konzentrationsschwäche/Leistungsminderung und eine Sehstörung auf. Die Patientin beklagte darüber hinaus das Auftreten von Nausea, Schwindel und Gewichtszunahme.

Der Laborbefund kennzeichnete sich durch einen tiefsten vordokumentierten Blutzucker von 19 mg/dl. Der tiefste gemessene Blutzucker lag bei 39 mg/dl und die dabei festgestellten Konzentrationen für Insulin und Proinsulin ergaben 2 µU/ml bzw. 12,1 pmol/l. Zusätzlich wurden zwei Hungerversuche durchgeführt; es zeigte sich bei Abbruch ein durchschnittlicher Blutzucker von 44 mg/dl und die mittlere Dauer bis zum Abbruch der Hungerversuche lag bei 21 Stunden. Die in diesem Zusammenhang dokumentierten mittleren Konzentrationen für Insulin, Proinsulin und C-Peptid beliefen sich auf 2 µU/ml, 17,5 pmol/l und 0,3 µg/l. Damit stimmten die Konzentrationen der Hormone mit den Diagnosekriterien aus der Literatur überein, die besagen, dass sich ein Proinsulinom durch normalhohe bis niedrige Insulin- (≤ 6 µU/ml) und hohe Proinsulinkonzentrationen (≥ 5 pmol/l) kennzeichne (Fadini et al., 2011; Okabayashi et al., 2013). Der tiefste

vordokumentierte und tiefste gemessene Blutzucker lagen unterhalb des diagnostischen Grenzwertes von 40 mg/dl und waren damit wegweisend für die Diagnose eines (Pro-) Insulinoms. Einzig der Blutzuckerwert bei Abbruch der Hungerversuche lag oberhalb des Grenzwertes, was unter anderem damit begründet werden kann, dass bei Abbruch des Hungerversuchs die gegenregulatorischen Hormone zum Ausgleich der Hypoglykämie vermehrt ausgeschüttet wurden. Die mittleren Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone bei Abbruch der Hungerversuche beliefen sich auf folgende Werte: Cortisol 139,5 µg/l, Adrenalin 139 pg/ml, GH 1,9 ng/ml und ACTH 26 pg/ml. Verglichen mit den Normwerten aus der Literatur (Cortisol > 181,25 µg/l, GH > 5 ng/ml, ACTH > 150 pg/ml) waren die gegenregulatorischen Hormone bei Abbruch der Hungerversuche inadäquat erhöht. Dies kann einerseits für eine Dysfunktion der somatotropen bzw. Hypophysen-Nebennieren-Achse sprechen oder aber damit zusammenhängen, dass sich der Hormonhaushalt der Patientin bereits an die rezidivierenden Hypoglykämien angepasst hat, und dementsprechend die Hormonausschüttung nicht stark erhöht ausfällt. Die Nebennieren schätzte der Untersucher in der EUS als hyperplastisch ein.

4.3 Methodenkritik

Retrospektive Studien, so auch diese Arbeit, sind aufgrund ihrer Methodik häufig anfällig für Fehler. Die Dokumentation der zu analysierenden Patientendaten erfolgte durch das ärztliche und pflegerische Personal. Dabei kann keine Garantie für die korrekte Dokumentation gegeben werden, da Flüchtigkeitsfehler und Lücken wiederholt auftreten können. Darüber hinaus wurden 10 Patientinnen und Patienten des Universitätsklinikums Mainz mit in die Studie eingeschlossen, deren Daten aufgrund mangelnder Akteneinsicht nicht mehr vollständig nachvollzogen werden konnten. Außerdem wurden die Patientinnen und Patienten mithilfe unterschiedlicher Methoden als für die Studie geeignet identifiziert, weshalb das Kollektiv sehr inhomogen war. Abgesehen von der Fehlerhaftigkeit in der Dokumentation sind die Befunde aus der Endosonographie von der Erfahrung des Untersuchers bzw. der Untersucherin abhängig und beeinflussbar.

Eine weitere Schwierigkeit stellte die Ungleichheit der Einheiten sämtlicher zu erhebender Hormonkonzentrationen dar. Dies lag daran, dass zwischen 1997 bis 2020 die Messmethoden der Insulin-, C-Peptid-, Proinsulin-, Cortisol-, Glucagon-, Adrenalin-, GH- und ACTH-Konzentrationen angepasst wurden, wodurch sich neue Normeinheiten und Referenzwerte ergaben.

5 Zusammenfassung

Im Zeitraum von 1997 bis 2020 stellten sich an den Universitätskliniken Marburg und Mainz 65 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose eines Insulinoms vor, die im Rahmen dieser Studie systematisch dokumentiert und ausgewertet wurden. Mit einer Inzidenz von 1-4/1.000.000 pro Jahr handelt es sich bei Insulinomen um sehr seltene neuroendokrine Neoplasien, weshalb der in dieser Arbeit analysierte Datensatz für das Krankheitsbild verhältnismäßig groß ist.

Das vorrangige Ziel dieser Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Volumen und der klinischen Symptomatik bzw. den Laborbefunden nachzuweisen und darauf basierend eine kritische Zellmasse zu definieren, ab der ein Insulinom diese klinische Symptomatik zeigt. Dabei konnte die These bestätigt werden, dass größere Insulinome mit einem erhöhten Sekretionsverhalten einhergehen. Lagen die Tumoren über dem Median bzw. im oberen Quartil, so zeigten sich besonders bei Abbruch des Hungerversuchs und bei tiefstem gemessenen Blutzucker signifikant erhöhte Insulinkonzentrationen. Zusätzlich ergab sich die Aussage, dass Insulinome ab einem maximalen Durchmesser von 6,0 mm bzw. einem Volumen von 0,1 cm³ klinisch symptomatisch wurden. Die Werte der 2,5. Perzentile wurden darüber hinaus als Grenzwerte für das Auftreten einer Symptomatik herangezogen und lauteten wie folgt: 6,6 mm und 0,1 cm³. In der bisherigen Literatur ließen sich keinerlei Daten finden, die zum Vergleich mit den erhobenen Studienergebnissen herangezogen werden konnten.

Zudem wurden die beschriebenen benignen und malignen Insulinome in ihrem Sekretionsverhalten miteinander verglichen. Das Kollektiv beinhaltete 57 benigne und 9 maligne Neoplasien. Dabei zeigte sich bei Patientinnen und Patienten, die an einem malignen Tumor erkrankt waren, bei tiefstem gemessenen Blutzucker eine signifikant höhere Insulinkonzentration als bei Betroffenen mit benignen Neoplasien. Außerdem ergab sich bezogen auf maligne Insulinome eine signifikant höhere C-Peptid-Konzentration bei Abbruch des Hungerversuchs.

Des Weiteren wurde im Rahmen der Studie der extrem seltene Fall einer Proinsulinomatose dokumentiert. Hierbei handelt es sich um eine proinsulin-sezernierende Form der in bestehenden Studien beschriebenen Insulinomatose, die sich durch das synchrone und metachrone Auftreten von Insulinomen und ihren

Vorläuferläsionen charakterisiert. In der bisherigen Literatur existiert kein beschriebener Fall einer Proinsulinomatose.

6 **Abstract**

In the period from 1997 to 2020, 65 patients with the diagnosis of insulinoma presented themselves at the university hospitals Marburg and Mainz and the tumors were systematically documented and evaluated as part of this study. With an incidence of 1-4/1.000.000 per year, insulinoma is a rare neuroendocrine neoplasm, which is why the set of data analyzed in this work is relatively large.

The primary objective of this study was to determine a possible correlation between the volume and the clinical symptoms or laboratory values of the documented insulinomas. Based on this, the aim was to define a critical cell mass from which an insulinoma shows clinical symptoms. The thesis confirmed that large insulinomas are associated with increased secretion patterns. Tumor sizes above the median or in upper quartile correlated with significantly heightened insulin concentrations, especially when the fasting test was discontinued and the blood sugar measured was lowest. In addition, it was demonstrated that insulinomas with a maximum diameter of 6.0 mm or a volume of 0.1 cm³ became clinically symptomatic. The values of the 2.5th percentile were also used as limits for the occurrence of symptoms and read as follows: 6.6 mm and 0.1 cm³. No data was found in the previous literature that could be used for comparison with the study results obtained.

Furthermore, the described benign and malignant insulinomas were compared in terms of their secretion patterns. The sample included 57 benign and 9 malignant neoplasms. In patients suffering from a malignant tumor, the lowest blood sugar measured showed a significantly higher insulin concentration than in those with benign neoplasms. Secondary, there was a significantly higher C-Peptide concentration in relation to malignant insulinomas when the fasting test was stopped.

Additionally, the extremely rare case of proinsulinomatosis was documented as part of this study. This is a proinsulin-secreting form of insulinomatosis which is characterized by the synchronous and metachronous occurrence of insulinomas and their precursor lesions. In the literature to date there is no reported case of proinsulinomatosis.

7 Literaturverzeichnis

Akerström, G., Hellman, P., 2007. Surgery on neuroendocrine tumours. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 21, 87–109.

An, L., Li, W., Yao, K., Liu, R., Lv, F., Tang, J., Zhang, S., 2011. Assessment of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis and preoperative localization of insulinoma. *Eur. J. Radiol.* 80, 675–680.

Anaye, A., Mathieu, A., Closset, J., Bali, M.A., Metens, T., Matos, C., 2009. Successful preoperative localization of a small pancreatic insulinoma by diffusion-weighted MRI. *JOP J. Pancreas* 10, 528–531.

Anderson, B., Nostedt, J., Girgis, S., Dixon, T., Agrawal, V., Wiebe, E., Senior, P.A., Shapiro, A.M.J., 2016. Insulinoma or Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia? A diagnostic dilemma. *J. Surg. Case Rep.* 2016.

Angeli, E., Vanzulli, A., Castrucci, M., Venturini, M., Sironi, S., Zerbi, A., Di Carlo, V., Pozza, G., Del Maschio, A., 1997. Value of abdominal sonography and MR imaging at 0.5 T in preoperative detection of pancreatic insulinoma: A comparison with dynamic CT and angiography. *Abdom. Imaging* 22, 295–303.

Anlauf, M., Bauersfeld, J., Raffel, A., Koch, C.A., Henopp, T., Alkatout, I., Schmitt, A., Weber, A., Kruse, M.L., Braunstein, S., Kaserer, K., Brauckhoff, M., Dralle, H., Moch, H., Heitz, P.U., Komminoth, P., Knoefel, W.T., Perren, A., Klöppel, G., 2009. Insulinomatosis: A multicentric insulinoma disease that frequently causes early recurrent hyper insulinemic hypoglycemia. *Am. J. Surg. Pathol.* 33, 339–346.

Anlauf, M., Gerlach, P., Schott, M., Raffel, A., Krausch, M., Knoefel, W.T., Pavel, M., Klöppel, G., 2011. Pathologie neuroendokriner Neoplasien. *Chir.* 82, 567–573.

Basturk, O., Yang, Z., Tang, L.H., Hruban, R.H., Adsay, N.V., McCall, C.M., Krasinskas, A.M., Jang, K.-T., Frankel, W.L., Balci, S., Sigel, C., Klimstra, D.S., 2015. The high grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogenous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am. J. Surg. Pathol.* 39, 683–690.

Begum, N., Maasberg, S., Plöckinger, U., Anlauf, M., Rinke, A., Pöppel, G., Lehnert, H., Izbicki, J.R., Krausch, M., Vashist, Y.K., Raffel, A., Bürk, C.G., Hoffmann, J., Goretzki, P., Pape, U.F., 2014. Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts – Daten des deutschen NET-Registers. *Zentralblatt Für Chir.-Z. und Allg. Visz. Thorax-Gefäßchirurgie* 139, 276–283.

Böttger, T., Junginger, T., Beyer, J., Düber, C., 1995. Diagnosis of the origin and therapy of organic hyperinsulinism. *Med. Klin. Munich Ger.* 90, 688–692.

Boukhman, M.P., Karam, J.H., Shaver, J., Siperstein, A.E., Duh, Q.Y., Clark, O.H., 1998. Insulinoma-experience from 1950 to 1995. *West. J. Med.* 169, 98–104.

Boukhman, M.P., Karam, J.M., Shaver, J., Siperstein, A.E., DeLorimier, A.A., Clark, O.H., 1999. Localization of insulinomas. *Arch. Surg. Chic.* 134, 818–823.

Câmara-de-Souza, A.B., Toyoshima, M.T.K., Giannella, M.L., Freire, D.S., Camacho, C.P., Lourenço, D.M., Rocha, M.S., Bacchella, T., Jureidini, R., Machado, M.C.C., Almeida, M.Q., Pereira, M.A.A., 2018. Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors. *Pancreatology* 18, 298–303.

Capelli, P., Martignoni, G., Pedica, F., Falconi, M., Antonello, D., Malpeli, G., Scarpa, A., 2009. Endocrine neoplasms of the pancreas: Pathologic and genetic features. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 133, 350–364.

Celli, R., Tang, L., Cai, G., Freedman-Weiss, M., Colunga, M., Salem, R., Majumdar, S., Jain, D., 2019. Proinsulin expressing neuroendocrine tumors of the pancreas: An underrecognized entity. *Pancreas* 48, 55–59.

Chang, K.J., 2006. EUS-guided fine needle injection (FNI) and anti-tumor therapy. *Endoscopy* 38, 88-93.

Chen, L., Zhou, Z., Chen, J., 2017. Interpretation and evaluation of the American Joint committee on Cancer (AJCC) 8th Edition Staging System for patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi Chin. J. Gastrointest. Surg.* 20, 972–976.

Choe, J., Kim, K.W., Kim, H.J., Kim, D.W., Kim, K.P., Hong, S.-M., Ryu, J.-S., Tirumani, S.H., Krajewski, K., Ramaiya, N., 2019. What is new in the 2017 World Health Organization classification and 8th American Joint Committee on Cancer staging system for pancreatic neuroendocrine neoplasms? *Korean J. Radiol.* 20, 5–17.

Cryer, P.E., Axelrod, L., Grossman, A.B., Heller, S.R., Montori, V.M., Seaquist, E.R., Service, F.J., 2009. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 709–728.

Demirbilek, H., Hussain, K., 2017. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and treatment update. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 9, 69–87.

Dizon, A.M., Kowalyk, S., Hoogwerf, B.J., 1999. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am. J. Med.* 106, 307–310.

Eid, M., Gollwitzer, M., 2017. Statistik und Forschungsmethoden, 5. korrigierte Auflage. ed. Beltz, Weinheim.

Eriksson, B., Alm, G., Lundqvist, G., Wilander, E., Öberg, K., Karlsson, A., Andersson, T., Wide, L., 1986. Treatment of malignant endocrine pancreatic tumours with human leucocyte interferon. *The Lancet* 328, 1307–1309.

Eriksson, B., Öberg, K., Stridsberg, M., 2000. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 62, 33–38.

España-Gómez, M.N., Velázquez-Fernández, D., Bezaury, P., Sierra, M., Pantoja, J.P., Herrera, M.F., 2009. Pancreatic insulinoma: A surgical experience. *World J. Surg.* 33, 1966–1970.

Fadini, G.P., Maran, A., Valerio, A., Meduri, F., Pelizzo, M., Miotto, D., Lanza, C., Altavilla, G., Avogaro, A., 2011. Hypoglycemic syndrome in a patient with proinsulin-only secreting pancreatic adenoma (Proinsulinoma). *Case Rep. Med.* 2011.

Falconi, M., Plöckinger, U., Kwekkeboom, D.J., Manfredi, R., Körner, M., Kvols, L., Pape, U.F., Ricke, J., Goretzki, P.E., Wildi, S., Steinmüller, T., Öberg, K., Scoazec, J.-Y., 2006. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 84, 196–211.

Fendrich, V., Waldmann, J., Bartsch, D.K., Langer, P., 2009. Surgical management of pancreatic endocrine tumors. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 6, 419–428.

Gillams, A., Cassoni, A., Conway, G., Lees, W., 2005. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases-the Middlesex experience. *Abdom. Imaging* 30, 435–441.

Gorden, P., Skarulis, M.C., Roach, P., Comi, R.J., Fraker, D.L., Norton, J.A., Alexander, H.R., Doppman, J.L., 1995. Plasma proinsulin-like component in insulinoma: A 25-year experience. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 2884–2887.

Grant, C.S., 2005. Insulinoma. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., Endocrine Tumours of the Gastrointestinal Tract: Part II* 19, 783–798.

Greene, F.L., Sobin, L.H., 2009. A worldwide approach to the TNM staging system: Collaborative efforts of the AJCC and UICC. *J. Surg. Oncol.* 99, 269–272.

Guettier, J.-M., Gorden, P., 2010. Insulin secretion and insulin-producing tumors. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 5, 217–227.

Guettier, J.-M., Kam, A., Chang, R., Skarulis, M.C., Cochran, C., Alexander, H.R., Libutti, S.K., Pingpank, J.F., Gorden, P., 2009. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: The NIH experience. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 1074–1080.

Herder, W.W. de, 2004. Insulinoma. *Neuroendocrinology* 80, 20–22.

Herder, W.W. de, Niederle, B., Scoazec, J.-Y., Pauwels, S., Klöppel, G., Falconi, M., Kwekkeboom, D.J., Öberg, K., Eriksson, B., Wiedenmann, B., Rindi, G., O'Toole, D., Ferone, D., 2006. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology* 84, 183–188.

Hiramoto, J.S., Feldstein, V.A., LaBerge, J.M., Norton, J.A., 2001. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas. *Arch. Surg. Chic.* 136, 1020–1026.

Hirshberg, B., Livi, A., Bartlett, D.L., Libutti, S.K., Alexander, H.R., Doppman, J.L., Skarulis, M.C., Gorden, P., 2000. Forty-Eight-Hour fast: The diagnostic test for insulinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 3222–3226.

Iacovazzo, D., Flanagan, S.E., Walker, E., Quezado, R., de Sousa Barros, F.A., Caswell, R., Johnson, M.B., Wakeling, M., Brändle, M., Guo, M., Dang, M.N., Gabrovskaja, P., Niederle, B., Christ, E., Jenni, S., Sipos, B., Nieser, M., Frilling, A., Dhatariya, K., Chanson, P., de Herder, W.W., Konukiewicz, B., Klöppel, G., Stein, R., Korbonits, M., Ellard, S., 2018. MAFA missense mutation causes familial Insulinomatosis and diabetes mellitus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 115, 1027–1032.

Ichikawa, T., Peterson, M.S., Federle, M.P., Baron, R.L., Haradome, H., Kawamori, Y., Nawano, S., Araki, T., 2000. Islet cell tumor of the pancreas: Biphasic CT versus MR Imaging in tumor detection. *Radiology* 216, 163–171.

Isla, A., Arbuckle, J.D., Kekis, P.B., Lim, A., Jackson, J.E., Todd, J.F., Lynn, J., 2009. Laparoscopic management of insulinomas. *BJS Br. J. Surg.* 96, 185–190.

Ito, K., Takada, T., Amano, H., Toyota, N., Yasuda, H., Yoshida, M., Takada, Y., Takeshita, K., Koutake, H., Takada, K., Furuya, S., 2004. Localization of islet-cell hyperplasia: Value of pre- and intraoperative arterial stimulation and venous sampling. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.* 11, 203–206.

Ito, T., Igarashi, H., Jensen, R.T., 2012. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 26, 737–753.

Jensen, R.T., Berna, M.J., Bingham, D.B., Norton, J.A., 2008. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer* 113, 1807–1843.

Jensen, R.T., Cadiot, G., Brandi, M.L., de Herder, W.W., Kaltsas, G., Komminoth, P., Scoazec, J.-Y., Salazar, R., Sauvanet, A., Kianmanesh, R., 2012. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 95, 98–119.

Kann, P., Bittinger, F., Engelbach, M., Bohner, S., Weis, A., Beyer, J., 2001. Endosonography of insulin-secreting and clinically non-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas: Criteria for benignancy and malignancy. *Eur. J. Med. Res.* 6, 385–390.

Kann, P.H., 2018. Is endoscopic ultrasonography more sensitive than magnetic resonance imaging in detecting and localizing pancreatic neuroendocrine tumors? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 19, 133–137.

Kann, P.H., 2016. Endoscopic ultrasound in endocrinology: Imaging of the adrenals and the endocrine pancreas. *Front. Horm. Res.* 45, 46–54.

Kann, P.H., Moll, R., Bartsch, D., Pfützner, A., Forst, T., Tamagno, G., Goebel, J.N., Fourkiotis, V., Bergmann, S.R., Collienne, M., 2017. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNA) in insulinomas: Indications and clinical relevance in a single investigator cohort of 47 patients. *Endocrine* 56, 158–163.

Kann, P.H., Rothmund, M., Zielke, A., 2005. Endoscopic ultrasound imaging of insulinomas: Limitations and clinical relevance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 113, 471–474.

Klöppel, G., 2011. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr. Relat. Cancer* 18, 1–16.

Klöppel, G., 2007. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 21, 15–31.

Klöppel, G., 2003. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. *Pathol.* 24, 287–296.

Klöppel, G., Anlauf, M., Perren, A., Sipos, B., 2014. Hyperplasia to neoplasia sequence of duodenal and pancreatic neuroendocrine diseases and pseudohyperplasia of the PP-cells in the pancreas. *Endocr. Pathol.* 25, 181–185.

Klöppel, G., Couvelard, A., Perren, A., Komminoth, P., McNicol, A.-M., Nilsson, O., Scarpa, A., Scoazec, J.-Y., Wiedenmann, B., Papotti, M., Rindi, G., Plöckinger, U., Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society, 2009. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology* 90, 162–166.

Klöppel, G., Dege, K., Remmele, W., Kapran, Y., Tuzlali, S., Modlin, I.M., 2007. Siegfried Oberndorfer: A tribute to his work and life between Munich, Kiel, Geneva, and Istanbul. *Virchows Arch.* 451, 3–7.

Klöppel, G., Perren, A., Heitz, P.U., 2004. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: The WHO classification. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1014, 13–27.

Krenning, E.P., Kwekkeboom, D.J., Bakker, W.H., Breeman, W.A., Kooij, P.P., Oei, H.Y., van Hagen, M., Postema, P.T., de Jong, M., Reubi, J.C., 1993. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: The Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 20, 716–731.

Kulke, M.H., Anthony, L.B., Bushnell, D.L., de Herder, W.W., Goldsmith, S.J., Klimstra, D.S., Marx, S.J., Pasieka, J.L., Pommier, R.F., Yao, J.C., Jensen, R.T., 2010. NANETS treatment guidelines. *Pancreas* 39, 735–752.

Lehnert, H. (Ed.), 2010. *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*, 3rd ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Lippert, H., Wolff, H., Kühn, F., 1990. Diagnosis and therapy of hyperinsulinism. *Langenbecks Arch. Chir. Suppl. II Verh. Dtsch. Ges. Chir. Kongr.* 1007–1008.

López Alvarenga, J.C., Cáceres Agreda, N., Rivera, L., Gamboa, A., Gómez Pérez, F.J., Rull, J.A., 1999. Diagnosis of malignant and benign insulinoma. Experience of the National Institute of Nutrition. *Rev. Investig. Clin. Organo Hosp. Enfermedades Nutr.* 51, 167–173.

Mathur, A., Gorden, P., Libutti, S.K., 2009. Insulinoma. *Surg. Clin. North Am.* 89, 1105–1121.

McLean, A.M., Fairclough, P.D., 2005. Endoscopic ultrasound in the localisation of pancreatic islet cell tumours. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 19, 177–193.

McMahon, M.M., O'Brien, P.C., Service, F.J., 1989. Diagnostic interpretation of the intravenous tolbutamide test for insulinoma. *Mayo Clin. Proc.* 64, 1481–1488.

Merimee, T.J., Tyson, J.E., 1977. Hypoglycemia in man: Pathologic and physiologic variants. *Diabetes* 26, 161–165.

Metz, D.C., Jensen, R.T., 2008. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 135, 1469–1492.

Mittendorf, E.A., Liu, Y.-C., McHenry, C.R., 2005. Giant insulinoma: Case report and review of the literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 575–580.

Modlin, I.M., Öberg, K., Chung, D.C., Jensen, R.T., de Herder, W.W., Thakker, R.V., Caplin, M., Delle Fave, G., Kaltsas, G.A., Krenning, E.P., Moss, S.F., Nilsson, O., Rindi, G., Salazar, R., Ruszniewski, P., Sundin, A., 2008. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 9, 61–72.

Morganstein, D.L., Lewis, D.H., Jackson, J., Isla, A., Lynn, J., Devendra, D., Meeran, K., Todd, J.F., 2009. The role of arterial stimulation and simultaneous venous sampling in addition to cross-sectional imaging for localisation of biochemically proven insulinoma. *Eur. Radiol.* 19, 2467–2473.

Murtha, T.D., Lupsa, B.C., Majumdar, S., Jain, D., Salem, R.R., 2017. A systematic review of proinsulin-secreting pancreatic neuroendocrine tumors. *J. Gastrointest. Surg.* 21, 1335–1341.

Niederle, M.B., Hackl, M., Kaserer, K., Niederle, B., 2010. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: The current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: An analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr. Relat. Cancer* 17, 909–918.

Nobels, F.R., Kwekkeboom, D.J., Coopmans, W., Schoenmakers, C.H., Lindemans, J., De Herder, W.W., Krenning, E.P., Bouillon, R., Lamberts, S.W., 1997. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: Comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 2622–2628.

Noone, T.C., Hosey, J., Firat, Z., Semelka, R.C., 2005. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 19, 195–211.

Norton, J.A., Fang, T.D., Jensen, R.T., 2006. Surgery for gastrinoma and insulinoma in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 4, 148–153.

- Öberg, K., 2010. Pancreatic endocrine tumors. *Semin. Oncol.* 37, 594–618.
- Öberg, K., Castellano, D., 2011. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev.* 30, 3–7.
- Öberg, K., Eriksson, B., 2005. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 19, 753–781.
- Okabayashi, T., Shima, Y., Sumiyoshi, T., Kozuki, A., Ito, S., Ogawa, Y., Kobayashi, M., Hanazaki, K., 2013. Diagnosis and management of insulinoma. *World J. Gastroenterol.* 19, 829–837.
- Ong, G.S.Y., Henley, D.E., Hurley, D., Turner, J.H., Claringbold, P.G., Fegan, P.G., 2010. Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. *Eur. J. Endocrinol.* 162, 1001–1008.
- O'Toole, D., Salazar, R., Falconi, M., Kaltsas, G., Couvelard, A., de Herder, W.W., Hyrdel, R., Nikou, G., Krenning, E., Vullierme, M.-P., Caplin, M., Jensen, R., Eriksson, B., Frascati Consensus Conference, European Neuroendocrine Tumor Society, 2006. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology* 84, 189–195.
- Pasaoglu, E., Dursun, N., Ozyalvacli, G., Hacıhasanoglu, E., Behzatoglu, K., Calay, O., 2015. Comparison of World Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 classifications for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann. Diagn. Pathol.* 19, 81–87.
- Pasieka, J.L., McLeod, M.K., Thompson, N.W., Burney, R.E., 1992. Surgical approach to insulinomas: Assessing the need for preoperative localization. *Arch. Surg.* 127, 442–447.
- Patel, K.K., Kim, M.K., 2008. Neuroendocrine tumors of the pancreas: Endoscopic diagnosis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 24, 638–642.
- Perren, A., Schmitt, A., Komminoth, P., Pavel, M., 2009. Klassifikation gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren. *Radiol.* 49, 198.

Phan, G.Q., Yeo, C.J., Hruban, R.H., Littermoe, K.D., Pitt, H.A., Cameron, J.L., 1998. Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: Review of 125 patients. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment.* 5, 473–482.

Piovesan, A., Pia, A., Visconti, G., Terzolo, M., Leone, A., Magro, G., Cesario, F., Borretta, G., 2003. Proinsulin-secreting neuroendocrine tumor of the pancreas. *J. Endocrinol. Invest.* 26, 758–761.

Pitt, S.C., Pitt, H.A., Baker, M.S., Christians, K., Touzios, J.G., Kiely, J.M., Weber, S.M., Wilson, S.D., Howard, T.J., Talamonti, M.S., Rikkers, L.F., 2009. Small pancreatic and periampullary neuroendocrine tumors: Resect or enucleate? *J. Gastrointest. Surg.* 13, 1692–1698.

Plöckinger, U., Rindi, G., Arnold, R., Eriksson, B., Krenning, E.P., Herder, W.W. de, Goede, A., Caplin, M., Öberg, K., Reubi, J.C., Nilsson, O., Fave, G.D., Ruzsniowski, P., Ahlman, H., Wiedenmann, B., 2004. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Neuroendocrinology* 80, 394–424.

Plöckinger, U., Wiedenmann, B., 2004. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. *Z. Für Gastroenterol.* 42, 517–526.

Quinkler, M., Strelow, F., Pirlich, M., Rohde, W., Biering, H., Lochs, H., Gerl, H., Strasburger, C.J., Ventz, M., 2007. Assessment of suspected insulinoma by 48-hour fasting test: A retrospective monocentric study of 23 cases. *Horm. Metab. Res.* 39, 507–510.

Ramkumar, S., Dhingra, A., Jyotsna, V., Ganie, M.A., Das, C.J., Seth, A., Sharma, M.C., Bal, C.S., 2014. Ectopic insulin secreting neuroendocrine tumor of kidney with recurrent hypoglycemia: a diagnostic dilemma. *BMC Endocr. Disord.* 14, 36.

Rindi, G., Bordi, C., 2005. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract: Aetiology, molecular pathogenesis and genetics. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 19, 519–534.

Rindi, G., Klöppel, G., 2004. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology* 80, 12–15.

Rindi, G., Klöppel, G., Alhman, H., Caplin, M., Couvelard, A., de Herder, W.W., Eriksson, B., Falchetti, A., Falconi, M., Komminoth, P., Körner, M., Lopes, J.M., McNicol, A.-M., Nilsson, O., Perren, A., Scarpa, A., Scoazec, J.-Y., Wiedenmann, B., 2006. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 449, 395–401.

Rindi, G., Klöppel, G., Couvelard, A., Komminoth, P., Körner, M., Lopes, J.M., McNicol, A.-M., Nilsson, O., Perren, A., Scarpa, A., Scoazec, J.-Y., Wiedenmann, B., 2007. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 451, 757–762.

Rindi, G., Petrone, G., Inzani, F., 2014. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: A critical appraisal four years after its introduction. *Endocr. Pathol.* 25, 186–192.

Rinke, A., Wiedenmann, B., Auernhammer, C., Bartenstein P., Bartsch, D.K., Begum, N., Faiss, S., Fottner, C., Gebauer, B., Goretzki, P., Jansen, P., Pöpperl, G., Scherübl, H., Weber, M.M., Gress, T.M., Pavel, M., 2018. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. *Z. für Gastroenterol.* 56, 583–681.

Rockall, A.G., Reznek, R.H., 2007. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 21, 43–68.

Schmidt, I.L., Lahner, H., Mann, K., Petersenn, S., 2003. Diagnosis of adrenal insufficiency: Evaluation of the corticotropin-releasing hormone test and basal serum cortisol in comparison to the insulin tolerance test in patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 4193–4198.

Service, F.J., 1997. Hypoglycemia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 26, 937–955.

Service, F.J., McMahon, M.M., O'Brien, P.C., Ballard, D.J., 1991. Functioning insulinoma-incidence, recurrence and long-term survival of patients: A 60-Year study. *Mayo Clin. Proc.* 66, 711–719.

Service, F.J., Natt, N., 2000. The prolonged fast. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 3973–3974.

Service, F.J., O'Brien, P.C., Kao, P.C., Young, W.F., 1992. C-peptide suppression test: Effects of gender, age, and body mass index; implications for the diagnosis of insulinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74, 204–210.

Shin, J.J., Gorden, P., Libutti, S.K., 2010. Insulinoma: Pathophysiology, localization and management. *Future Oncol. Lond. Engl.* 6, 229–237.

Sotoudehmanesh, R., Hedayat, A., Shirazian, N., Shahraeeni, S., Ainechi, S., Zeinali, F., Kolahdoozan, S., 2007. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine* 31, 238–241.

Stehouwer, C.D., Lems, W.F., Fischer, H.R., Hackeng, W.H., Naafs, M.A., 1989. Aggravation of hypoglycemia in insulinoma patients by the long-acting somatostatin analogue octreotide (Sandostatin). *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 121, 34–40.

Striano, S., Striano, P., Manganelli, F., Boccella, P., Bruno, R., Santoro, L., Percopo, V., 2003. Distal hypoglycemic neuropathy. An insulinoma-associated case, misdiagnosed as temporal lobe epilepsy. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 33, 223–227.

Su, A.-P., Ke, N.-W., Zhang, Y., Liu, X.-B., Hu, W.-M., Tian, B.-L., Zhang, Z.-D., 2014. Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis. *J. Surg. Res.* 186, 126–134.

Sun, M., Luo, Y., You, Y., Han, X., Zhao, Y., Han, X., Zhao, Y., 2019. Ectopic insulinoma: Case report. *BMC Surg.* 19.

Toiari, M., Davì, M.V., Dalle Carbonare, L., Boninsegna, L., Castellani, C., Falconi, M., Francia, G., 2013. Presentation, diagnostic features and glucose handling in a monocentric series of insulinomas. *J. Endocrinol. Invest.* 36, 753–758.

Ulrich, F.E., Schneyer, U., Hädecke, J., 1991. Organic hyperinsulinism. Clinical aspects-diagnosis-therapy. *Z. Gesamte Inn. Med.* 46, 568–572.

van Bon, A.C., Benhadi, N., Endert, E., Fliers, E., Wiersinga, W.M., 2009. Evaluation of endocrine tests: The prolonged fasting test for insulinoma. 67, 5.

Varma, V., Varma, Vibha, Tariciotti, L., Coldham, C., Tanriere, P., Buckels, J.A., Bramhall, S.R., 2011. Preoperative localisation and surgical management of insulinoma: Single centre experience. *Dig. Surg.* 28, 63–73.

Veltroni, A., Cosaro, E., Spada, F., Fazio, N., Faggiano, A., Colao, A., Pusceddu, S., Zatelli, M.C., Campana, D., Piovesan, A., Pia, A., Grossrubatscher, E.M., Filice, A., Bianchi, A., Razzore, P., Toiari, M., Cingarlini, S., Landoni, L., Micciolo, R., Davì, M.V., 2020. Clinico-pathological features, treatments and survival of malignant insulinomas: A multicenter study. *Eur. J. Endocrinol.* 182, 439–466.

Vezzosi, D., Bennet, A., Fauvel, J., Boulanger, C., Tazi, O., Louvet, J.P., Caron, P., 2003. Insulin levels measured with an insulin-specific assay in patients with fasting hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur. J. Endocrinol.* 149, 413–419.

Vezzosi, D., Bennet, A., Rochaix, P., Courbon, F., Selves, J., Pradere, B., Buscail, L., Susini, C., Caron, P., 2005. Octreotide in insulinoma patients: Efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. *Eur. J. Endocrinol.* 152, 757–767.

Vinik, A.I., Woltering, E.A., Warner, R.R.P., Caplin, M., O'Dorisio, T.M., Wiseman, G.A., Coppola, D., Go, V.L.W., 2010. NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis of Neuroendocrine Tumor. *Pancreas* 39, 713–734.

Virgolini, I., Traub-Weidinger, T., Decristoforo, C., 2005. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 19, 213–227.

Whipple, A.O., Frantz, V.K., 1935. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. *Ann. Surg.* 101, 1299–1335.

Wiesli, P., Brändle, M., Schwegler, B., Lehmann, R., Spinas, G.A., Schmid, C., 2002. A plasma glucose concentration below 2.5 mmol L⁻¹ is not an appropriate criterion to end the 72-h fast. *J. Intern. Med.* 252, 504–509.

Williams, E.D., Sandler, M., 1963. The classification of carcinoid tumours. *The Lancet* 281, 238–239.

Wolf, P., Winhofer, Y., Smajis, S., Anderwald, C.-H., Scheuba, C., Niederle, B., Gessl, A., Luger, A., Krebs, M., Koperek, O., 2015. Clinical presentation in insulinoma predicts histopathological tumour characteristics. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 83, 67–71.

Yao, J.C., Eisner, M.P., Leary, C., Dagohoy, C., Phan, A., Rashid, A., Hassan, M., Evans, D.B., 2007. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 14, 3492–3500.

Yao, J.C., Shah, M.H., Ito, T., Bohas, C.L., Wolin, E.M., Van Cutsem, E., Hobday, T.J., Okusaka, T., Capdevila, J., de Vries, E.G.E., Tomassetti, P., Pavel, M.E., Hoosen, S., Haas, T., Lincy, J., Lebwohl, D., Öberg, K., 2011. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 364, 514–523.

Yu, J., Ping, F., Zhang, H., Li, W., Yuan, T., Fu, Y., Feng, K., Xia, W., Xu, L., Li, Y., 2018. Clinical management of malignant insulinoma: A single institution's experience over three decades. *BMC Endocr. Disord.* 18.

Zhang, J., Francois, R., Iyer, R., Seshadri, M., Zajac-Kaye, M., Hochwald, S.N., 2013. Current understanding of the molecular biology of pancreatic neuroendocrine tumors. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 105, 1005–1017.

Zhao, Y., Wang, X., Yang, B., Xiao, Y., Cai, L., Zhong, S., Zhu, Y., 2000. Pancreatic insulinomas: Experience in 220 patients. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 38, 10–13.

Zhao, Y., Zhan, H., Zhang, T., Cong, L., Dai, M., Liao, Q., Cai, L., 2011. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J. Surg. Oncol.* 103, 169–174.

8 Anhang

8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrenden

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Vorklinischer Studienabschnitt:

Basler, Baranovski, Bauer, Bette, Bertoune, Braun, Brehm, Bonaterra, Cetin, Daut, Decher, del Rey, Eickmann, Feuser, Grundmann, Hildebrandt, Hobiger, Koolman, Lill, Löffler, Mey, Milani, Mueller, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Rost, Röhm, Rust, Schütz, Schwarz, Seitz, Steiniger, Schratt, Suske, Thieme, Weihe, Wertenbruch, Westermann, Wilhelm, Wrocklage.

Klinischer Studienabschnitt:

Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bohlander, Burchert, Carl, Czubayko, Damanakis, Dettmeyer, Divchev, Donner-Banzhoff, Duda, Ehlenz, Eming, Fendrich, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Greulich, Grikscheit, Grimm, Grosse, Grzeschik, Hertl, Hoch, Höffken, Hofmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kampmann, Kann, Keber, Kill, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Knipper, Koczulla, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Moll, Morin, Mossdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oberkircher, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Portig, Pöttgen, Plant, Rastan, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Rothmund, Ruchholtz, Rüsche, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schu, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Strik, Tackenberg, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wagner, Werner, Wiesmann, Wissniowski, Wittig, Worzfeld, Wulf, Zavorotny, Zemlin, Ziller, Zimmer, Zwiorek.

8.2 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Kann. Ohne seine unermüdliche Geduld und sein Vertrauen in mich wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Die Zeit und Muße, die er sich für persönliche Treffen, Telefonate in die Schweiz und handschriftliche Korrekturen meiner Arbeit nahm, waren für mich nicht selbstverständlich.

Danken möchte ich außerdem den Mitarbeitenden des Zentrums für Endokrinologie, Diabetologie & Osteologie, die mir meine Aufenthalte zur Datenerhebung in den Katakomben des UKGMs so angenehm wie möglich gestaltet haben.

Für die moralische Unterstützung, die Motivationsförderung und das Interesse an meiner Arbeit danke ich meiner Familie, meinen Freundinnen und Freunden von Herzen.